Christiane Neubard

Diss. Berlyn
1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548108_0011

Aus dem Fachbereich 3 - Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Wissenschaftliche Einrichtung 6 - Institut für Pathologie -
Labor für Elektronenstrahl- und Ultrastrukturforschung

DIE ULTRASTRUKTUR DES MENSCHLICHEN COLON WÄHREND DER ONTOGENESE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
CHRISTIANE NEUBART
aus Ludwigsfelde

Referent: Prof. Dr. med. Rolf Herbst

Korreferent: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Merker

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 15. 1o. 1982

Z. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig **97** (1983) 2, S. 279–308

Die Ultrastruktur des menschlichen Colon während der Ontogenese[1]

The Ultrastructure of the Human Colon During the Ontogenesis

Christiane Neubart

Labor für Elektronenstrahl- und Ultrastrukturforschung, Institut für Pathologie im Universitätsklinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 2. Juli 1982)

Mit 11 Abbildungen und 1 Tabelle

Summary

The ultrastructure of the colon of normal human embryos and fetuses was examined continuously from the 8th to 23rd week of pregnancy. The development of the colonic mucosa could therefore be presented at the moment, where the cellular differentiation nearly resembles those of adults.

During the 8th week of pregnancy in the embryonic epithelium endocrine cells begin to differentiate. In the tunica submucosa unmyelinated axon bundles can already be found.

The first goblet cells occur on 9 week old fetuses. The superficial epithelium carries a brush border covered by glycocalix. Osmiophile granules and enterochromaffin cells type 4 after Cristina are situated near the basal membrane. Underneath the tunica submucosa a thin layer of circular musculature has developed.

From the 13th week onwards a stripe of longitudinal musculature joins the circular muscle layer in direction of the serosa. Between the muscle layers lie nerve bundles of the myenteric plexus.

14 or 15 week old fetuses show crypts. The endocrine cells can be classified into type 1, 2 and 4 after Cristina.

In the 22nd week additionally to the lipid granules at the basal membrane, osmiophile bodies appear in the apical cytoplasm. At this stage a certain variety of intermediate forms between goblet- and endocrine cells occurs. Enterochromaffin cells type 3 after Cristina can be defined as well. A lamina muscularis mucosae has not yet arisen.

Zusammenfassung

Die Ultrastruktur des Colon wurde an normalen menschlichen Embryonen und Feten der 8. bis 23. Woche untersucht. Die Entwicklung der Dickdarmschleimhaut konnte somit bis zu dem Zeitpunkt dargestellt werden, an dem die Zelldifferenzierung weitgehend der des adulten Individuums entspricht.

Während der 8. Schwangerschaftswoche beginnen sich im embryonalen Epithel die endokrinen Zellen zu differenzieren. In der Tela submucosa sind bereits nicht myelinisierte Axonbündel zu finden.

Bei 9 Wochen alten Feten sind die ersten Becherzellen nachzuweisen. Das Oberflächenepithel trägt einen Mikrovillibesatz mit Glycocalix. An der Basalmembran liegen einige osmiophile Granula und enterochromaffine Zellen vom Typ 4 nach Cristina. Unter der Tela submucosa hat sich eine dünne Schicht Ringmuskulatur gebildet.

[1] Unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Herbst

Ab der 13. Woche schließt sich an die Ringmuskelschicht zur Serosa hin ein Streifen Längsmuskulatur an. Zwischen den Muskelschichten liegen Nervenfaserbündel des Plexus myentericus.

14 bis 15 Wochen alte Feten weisen Krypten auf. Die endokrinen Zellen lassen sich in Typ 1, 2 und 4 nach Cristina klassifizieren.

Von der 22. Schwangerschaftswoche an treten zusätzlich zu den Lipidgranula an der Basalmembran im apikalen Cytoplasma osmiophile Körperchen auf. Zu diesem Zeitpunkt kommen mehrere unterschiedliche Übergangsformen zwischen Becher- und endokrinen Zellen vor. Außerdem lassen sich enterochromaffine Zellen vom Typ 3 nach Cristina abgrenzen. Eine Lamina muscularis mucosae hat sich noch nicht gebildet.

Einleitung

Bereits 1905 beschäftigte sich Kreuter mit der Entwicklung des menschlichen Darmtraktes, gefolgt von Bien (1911) und Pernkopf (1927). Sodann veröffentlichte Patzelt 1931 eine umfassende lichtmikroskopische Studie über die feinere Ausbildung des menschlichen Darmes. Andersen et al. (1964) untersuchten Mekoniumkorpuskeln mit elektronenoptischen und histochemischen Methoden. Sasse (1968) befaßte sich mit dem intestinalen Glykogen während der Ontogenese. Die Ultrastruktur des fetalen Darmes erforschten Garbarsch und v. Bülow (1969), Kovalchuk (1974) sowie Varkonyi et al. (1974). Schließlich berichteten Moxey und Trier (1978) von spezialisierten Zelltypen im fetalen Dünndarm.

Mit elektronenmikroskopischen Methoden sollen die bisher vorliegenden Ergebnisse ergänzt werden.

Material und Methoden

Das Colon von 16 Embryonen und Feten im Alter zwischen der 8. und 23. Entwicklungswoche wurde bei Schwangerschaftsunterbrechungen gewonnen, supravital in einer 5%igen gepufferten, auf *p*H 7,3 eingestellten Glutaraldehydlösung fixiert, anschließend mit 2%iger gepufferter Osmiumtetroxydlösung postfixiert, in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydratisiert und über Styrol in Mikropal eingebettet.

Ein 22 Wochen alter Fetus wurde mit einer gepufferten Lösung von 5%igem Glutaraldehyd und 7,5%igem Paraformaldehyd in einem Mischungsverhältnis von 6 : 4 fixiert, mit Pufferlösung gewaschen und über eine aufsteigende Alkoholreihe entwässert. Schließlich wurden die Lipide in einem 1 : 2-Aethanol-Chloroform-Gemisch über 24 Stunden vor der Postfixierung mit Osmiumtetroxyd extrahiert. Die Rehydratation erfolgte mit einer absteigenden Alkoholreihe, dann wurde das Gewebe mit Pufferlösung gewaschen, 2 Stunden osmiert. Dehydratation und Einbettung erfolgten wie oben beschrieben.

Semidünnschnitte wurden mit einem Om D-Mikrotom angefertigt und mit einer Mischung von 50% einer 0,2%igen Methylenblaulösung und 50% einer 0,1 *n* Natriumhydroxydlösung gefärbt. Die mit dem Ultramikrotom OMU 3 hergestellten Ultradünnschnitte wurden mit 5%iger alkoholischer Uranylacetatlösung und mit Bleicitrat nach Reynolds kontrastiert. Die Aufnahmen wurden mit den Transmissionselektronenmikroskopen Elmiskop 1 und EM 10 angefertigt.

Für die Elektronenstrahl-Mikroanalyse wurden 150 nm dicke Schnitte auf Einschlitz-Kupferblenden aufgebracht. Im Rasterelektronenmikroskop Stereoscan Mark 2 verwendete ich als Objekthalter ein Kohleröhrchen, das gleichzeitig als Faraday-Käfig diente. Über den Materialkontrast der rückgestreuten Elektronen wurde auf dem Bildschirm des Rasterelektronenmikroskops ein Negativbild der Gewebestrukturen erzeugt, so daß eine genaue Orientierung möglich war. Die Punktanalysen wurden mit einem energiedispersiven Röntgenspektrometer durchgeführt.

Befunde

8. Woche

Das mehrschichtige Epithel des Colon besteht aus einem Verband polymorpher undifferenzierter Zellen, deren Verzahnungen noch nicht sehr ausgeprägt sind. Die Desmosomen sind zart angelegt. Mikrovilli sind noch nicht vorhanden, gelegentlich ragen vereinzelte kurze plumpe Cytopodien in das Lumen hinein, sie treten häufiger in unmittelbarer Nachbarschaft der Zellgrenzen auf (Abb. 1 a). Auf der Basalmembran liegen kleine, kontrastreiche Epithelzellen, sie werden zur Oberfläche hin größer und heller.

Neben dem erst spärlich entwickelten Golgi-Komplex enthält das Cytoplasma Mitochondrien, rauhes endoplasmatisches Reticulum, freie Ribosomen und Glykogen. Die Kerne haben unterschiedliche Form, von rund bis gelappt, ihr Nucleolus ist teilweise aufgelockert.

Einige Epithelzellen weisen besondere Merkmale auf: unterschiedlich große, meist runde, elektronendichte Granula, die von einer Membran umgeben werden, auffallend viele Mitochondrien und rauhes endoplasmatisches Reticulum sowie zahlreiche Mikrotubuli und Mikrofilamente (Abb. 1 b). Ich halte sie für eine Vorstufe endokriner Zellen.

Becherzellen lassen sich in diesem frühen Entwicklungsstadium noch nicht nachweisen.

Die Fibroblasten des Mesenchyms sind noch relativ weit voneinander entfernt, in ihrem Cytoplasma sind Glykogen und vereinzeltes rauhes endoplasmatisches Reticulum in ein Netzwerk aus fädigen Strukturen eingebettet. In der Interzellularsubstanz sind praekollagene Fibrillen ausgebildet.

Muskelzellen haben sich nicht differenziert, jedoch sind Nervenfasern in das Mesenchym der prospektiven Darmwand bereits eingesproßt (Abb. 2 a).

9. Woche

Die Epitheloberfläche des Dickdarmes trägt jetzt einen Mikrovillibesatz (Abb. 2 b). Die Mikrovilli sind von wolkigen, filamentären Strukturen, der Glycocalix, umgeben. Die Desmosomen treten deutlicher hervor und kommen überwiegend unterhalb der Zelloberfläche vor. Auffallend ist eine starke Verzahnung der Zellmembranen. Vor allem im apikalen Cytoplasma sind kleine Vesiculae mit kontrastarmem Inhalt zu beobachten. Das Glykogen hat sich teilweise in zusammenhängenden Feldern angeordnet. Die Kerne sind groß, oval, glatt begrenzt, nicht sehr kontrastreich und besitzen einen oder mehrere Nucleoli, die meist randständig lokalisiert sind.

Bereits in der 9. Woche beginnt im oberen Drittel des Epithels die Schleimbildung (Abb. 3 a): als erstes sind die Zisternen des rauhen endoplasmatischen Reticulum rundlich aufgeweitet, ihr Inhalt wird dunkler. Dann sind gut voneinander abgrenzbare Schleimgranula zu erkennen, deren Zahl rasch zunimmt.

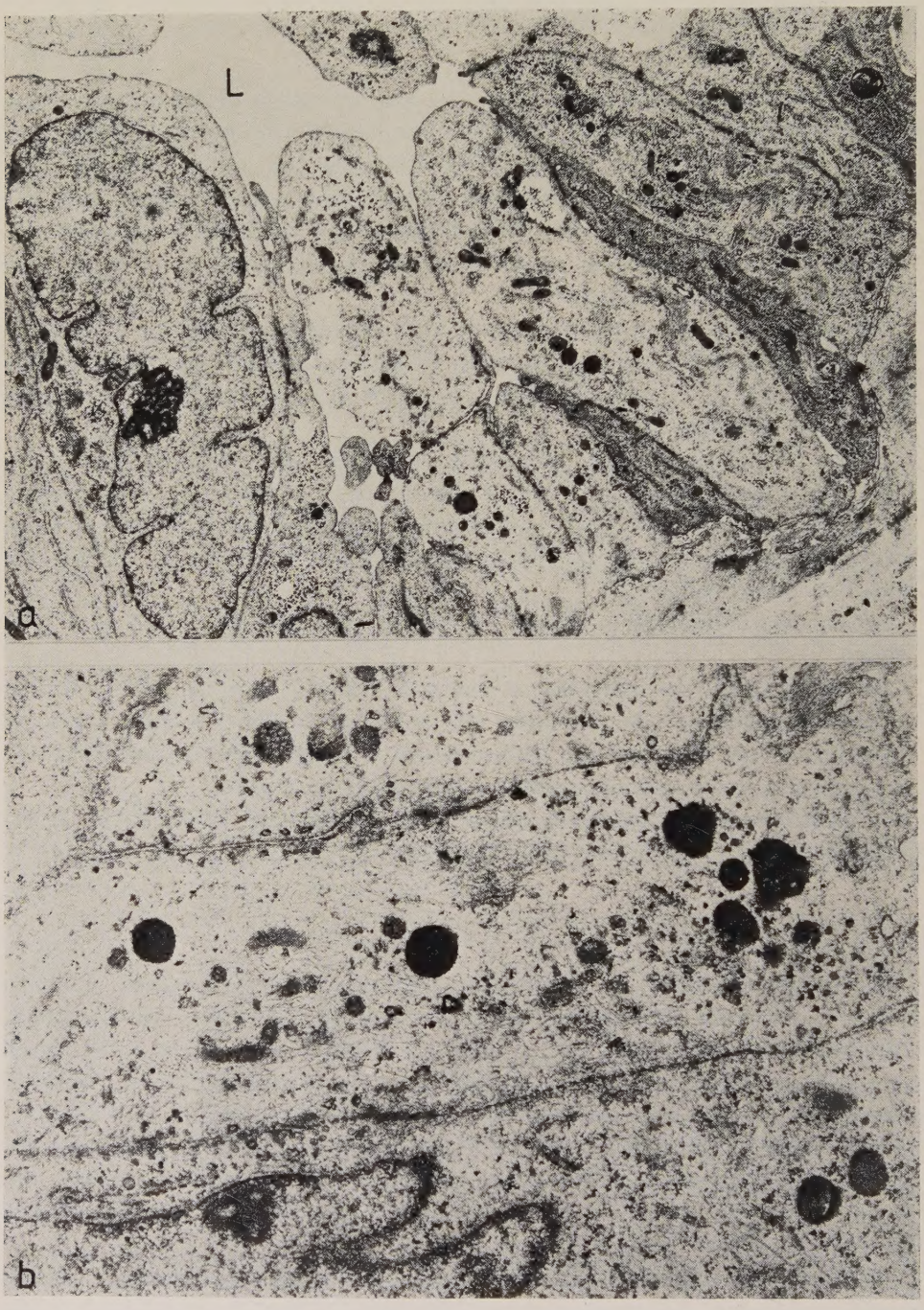

Abb. 1. Colon ascendens eines menschlichen Embryo der 8. Entwicklungswoche. a) Vereinzelt Cytopodien auf undifferenzierten Epithelzellen. Darmlumen (L). Vergr.: 1 : 5750; b) im Epithel Vorstufe einer endokrinen Zelle. Vergr.: 1 : 17 000

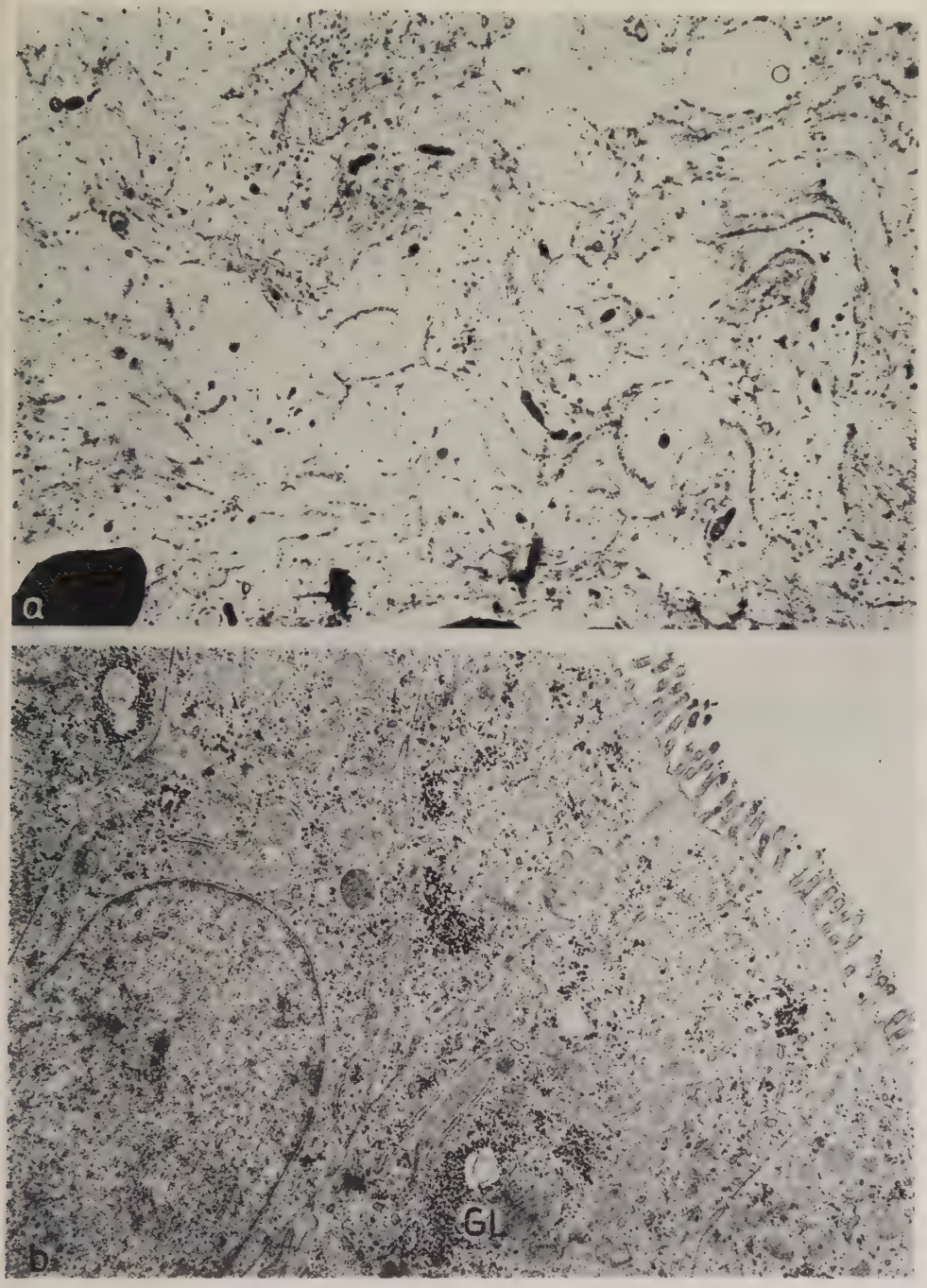

Abb. 2 a. Nervenfaserbündel im Mesenchym eines Embryo der 8. Entwicklungswoche. Vergr.: 1 : 5600; b) Colon ascendens eines 9 Wochen alten menschlichen Feten. Darmepithel mit Mikrovilli und Glycocalix. Kleine Vesiculae im apikalen Cytoplasma. Glykogenfelder (GL). Vergr.: 1 : 10 800

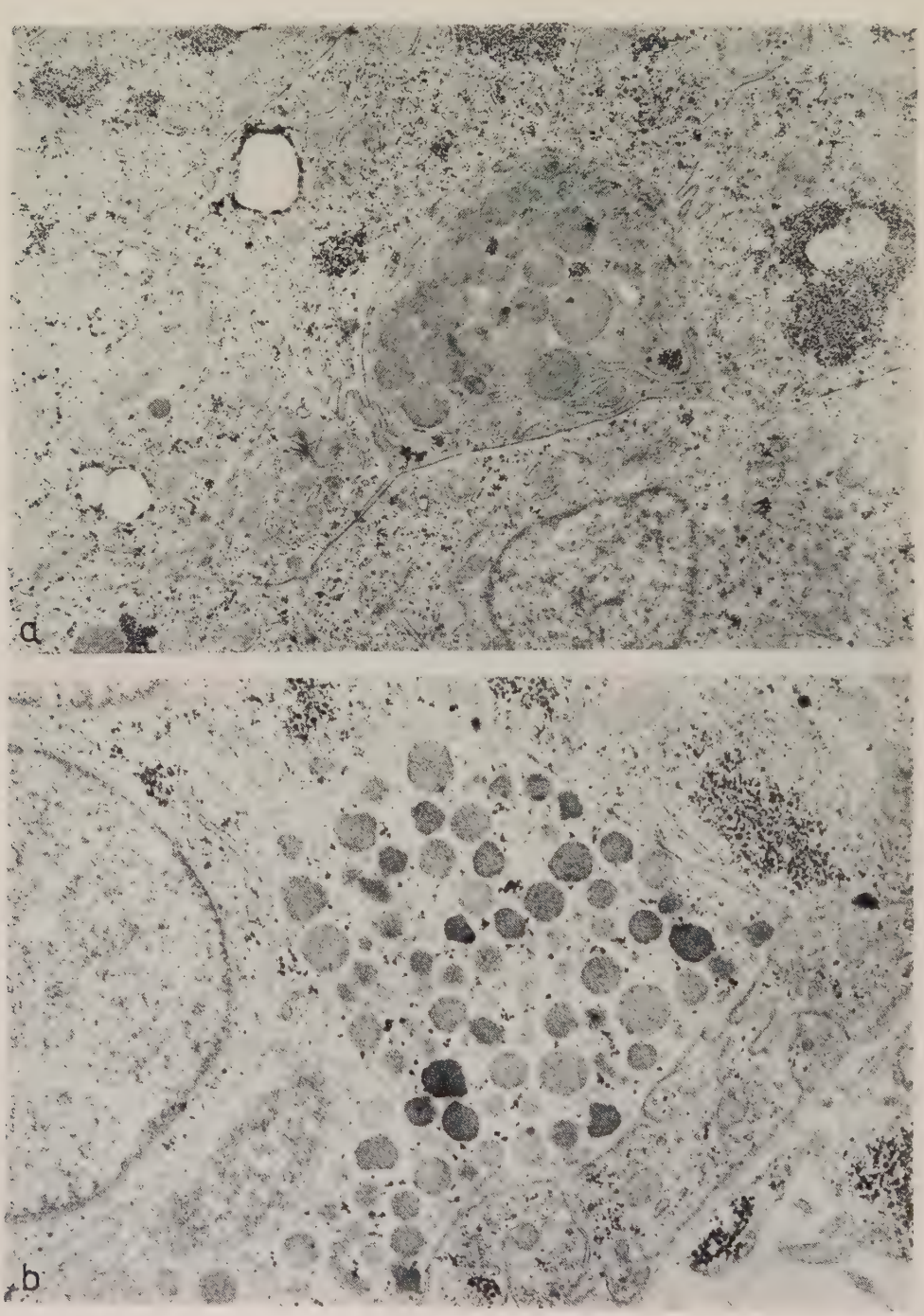

Abb. 3. Colon ascendens eines Feten der 9. Entwicklungswoche. a) Im oberen Epitheldrittel unreife Becherzelle mit Schleimgranula. Vergr.: 1 : 10 800; b) enterochromaffine Zelle Typ 4 nach Cristina in basalen Epithelabschnitten. Vergr.: 1 : 14 800

An der Epithelbasis liegen vereinzelte endokrine Zellen, deren runde, mäßig elektronendichte, infranukleär gelegene spezifische Granula mit einem Durchmesser von 250 . 500 nm zahlreicher geworden sind (Abb. 3 b).

Außerdem treten direkt oberhalb der Basalmembran einige dunkle, große, runde osmiophile Einschlüsse intrazellulär auf.

Im äußeren Bereich der primären mesenchymalen Darmwand hat sich eine dünne Schicht ringförmig angeordneter Muskulatur entwickelt. In den Myoblasten können Myofilamente nachgewiesen werden (Abb. 4 a). In einem Myoblasten finde ich ein Einzelcilium, dem ein ausgeprägter, vorwiegend vesikulärer Golgi-Komplex benachbart ist (Abb. 4 a).

10. Woche

Die Epithelzellen sind mit Mikrovilli besetzt, die weit ins Cytoplasma reichende Filamente enthalten (Abb. 4 b). Zwischen den Mikrovilli zeigt die Zellmembran kleine Einbuchtungen, die sich als pinocytotische Vesiculae abschnüren.

Auch die Becherzellen tragen an der lumenseitigen Oberfläche Mikrovilli. Die zunehmende Anzahl der Schleimgranula drängt den Kern und die Zellorganellen nach basal ab.

Die noch undifferenzierten Epithelzellen weisen große helle, feingranulierte Bezirke auf.

An der Epithelbasis kann ich intrazellulär vermehrt extrem kontrastreiche, rundliche Inklusionen beobachten, deren Inhalt zumindest teilweise herausgelöst ist, so daß nur noch Reste der osmiophilen Substanz die von einer Membran umgebenen Vakuolen bilden. Diese Srukturen liegen auffallend dicht an den stark aufgeweiteten Interzellularspalten, mitunter auch extrazellulär.

13. Woche

Die Dickdarmschleimhaut beginnt sich zu falten. Die basalen Epithelzellen sind vertikal ausgerichtet, während die Fibroblasten unter der Basalmembran weiterhin mehr zirkulär angeordnet sind. Im Bindegewebe nimmt die Zahl der Kapillaren zu, wobei ich einige Endothelzellen in verschiedenen Stadien der Mitose fand (Abb. 5 a). Die Ringmuskelschicht ist dicker geworden und wird zu diesem Zeitpunkt zur Serosa hin von Längsmuskulatur begrenzt. Ihre Myoblasten haben langgestreckte Kerne und feine Myofilamente. Zwischen beiden Muskelschichten sind Nervenfaserbündel des Plexus myentericus eingesprößt.

14. und 15. Woche

Im Dickdarmlumen werden erstmals größere Mengen Mekonium sichtbar (Abb. 5 b).

Die Faltung des Epithels ist so weit fortgeschritten, daß Krypten angelegt sind.

An der Schleimhautoberfläche dominieren reife Becherzellen, die prall mit Schleimgranula angefüllt sind (Abb. 5 b). Das mittlere Epitheldrittel besteht überwiegend aus undifferenzierten Zellen, während am Grunde der Krypten endokrine Zellen vorherrschen. Sie haben sich stärker vermehrt als die benachbarten

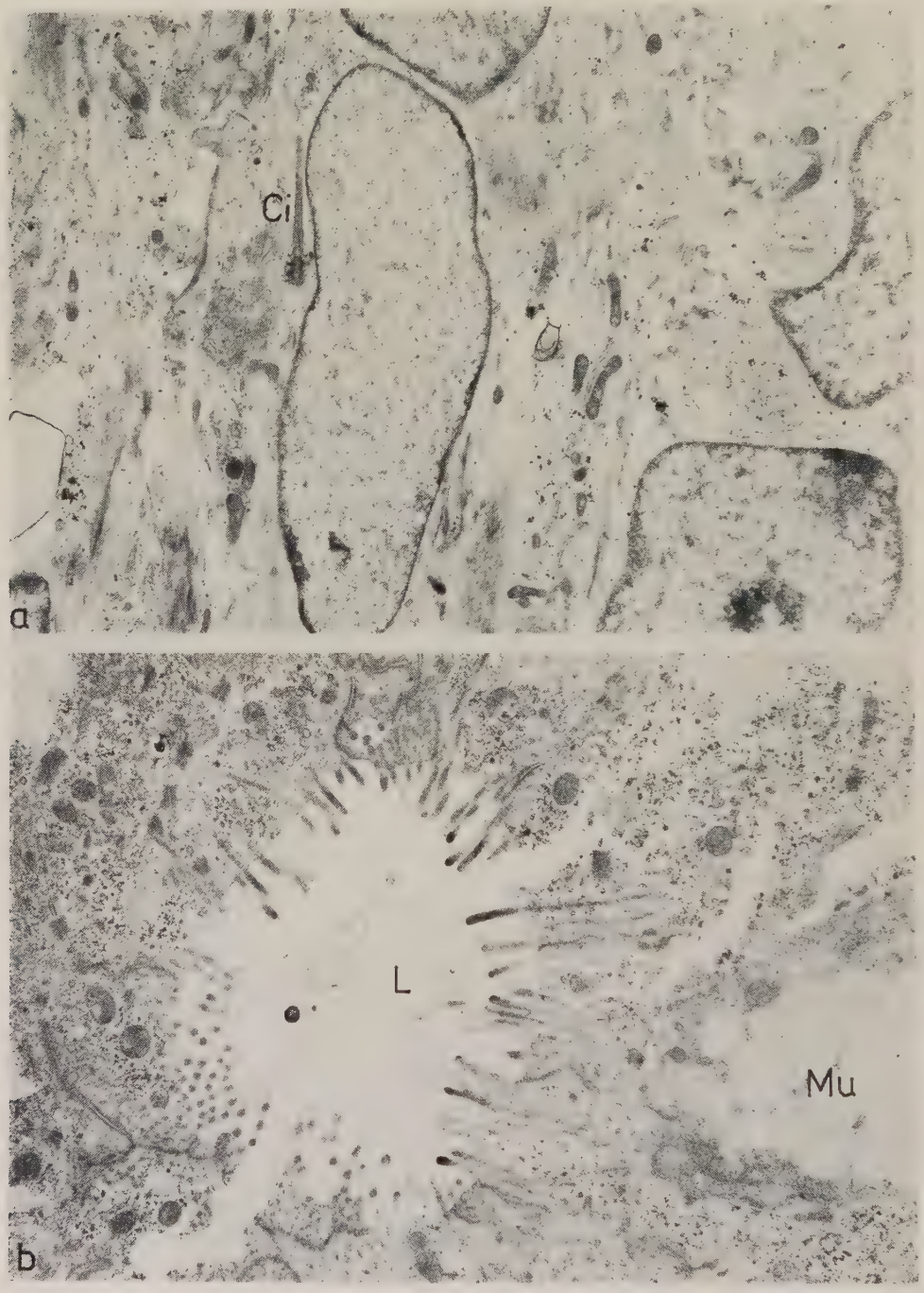

Abb. 4 a. Rectum eines Feten aus der 9. Entwicklungswoche. In Myoblasten in Gruppen angeordnete Myofilamente. Einzelcilium (Ci) in der Nachbarschaft eines Golgi-Komplexes. Vergr.: 1 : 7500; b) Epitheloberfläche im Colon ascendens eines 10 Wochen alten Feten. Becherzelle mit zahlreichen Sekretgranula (Mu). Darmlumen (L). Mikrovilli mit Filamenten. Vergr.: 1 : 10 800

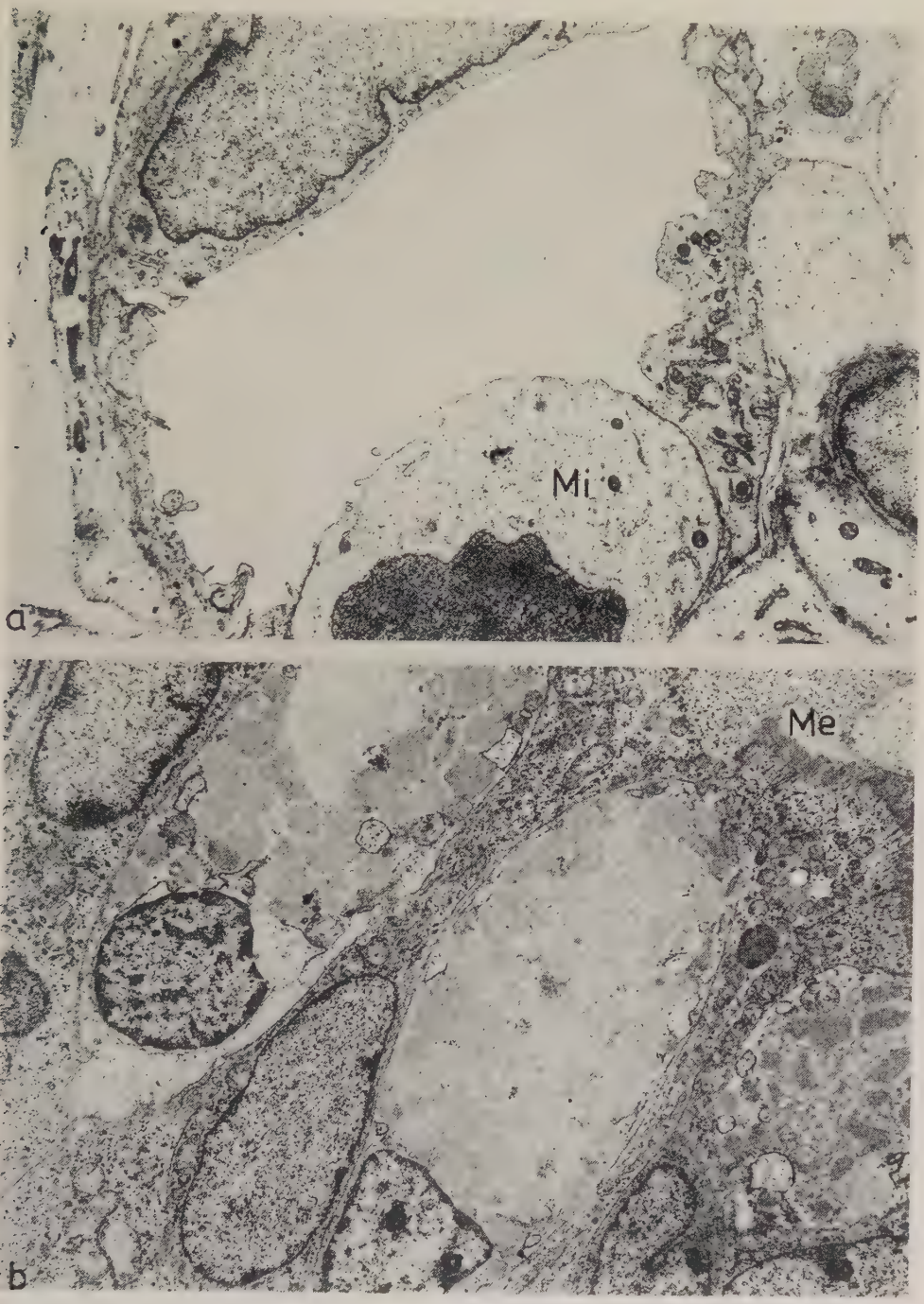

Abb. 5 a. Kapillare im Colon ascendens eines 13 Wochen alten Feten. Endothelzelle in Mitose (Mi). Vergr.: 1 : 7200; b) Mekonium (Me) im Lumen des Colon ascendes eines menschlichen Feten der 15. Entwicklungswoche. Prall mit Schleimgranula angefüllte Becherzellen an der Schleimhautoberfläche. Vergr.: 1 : 5400

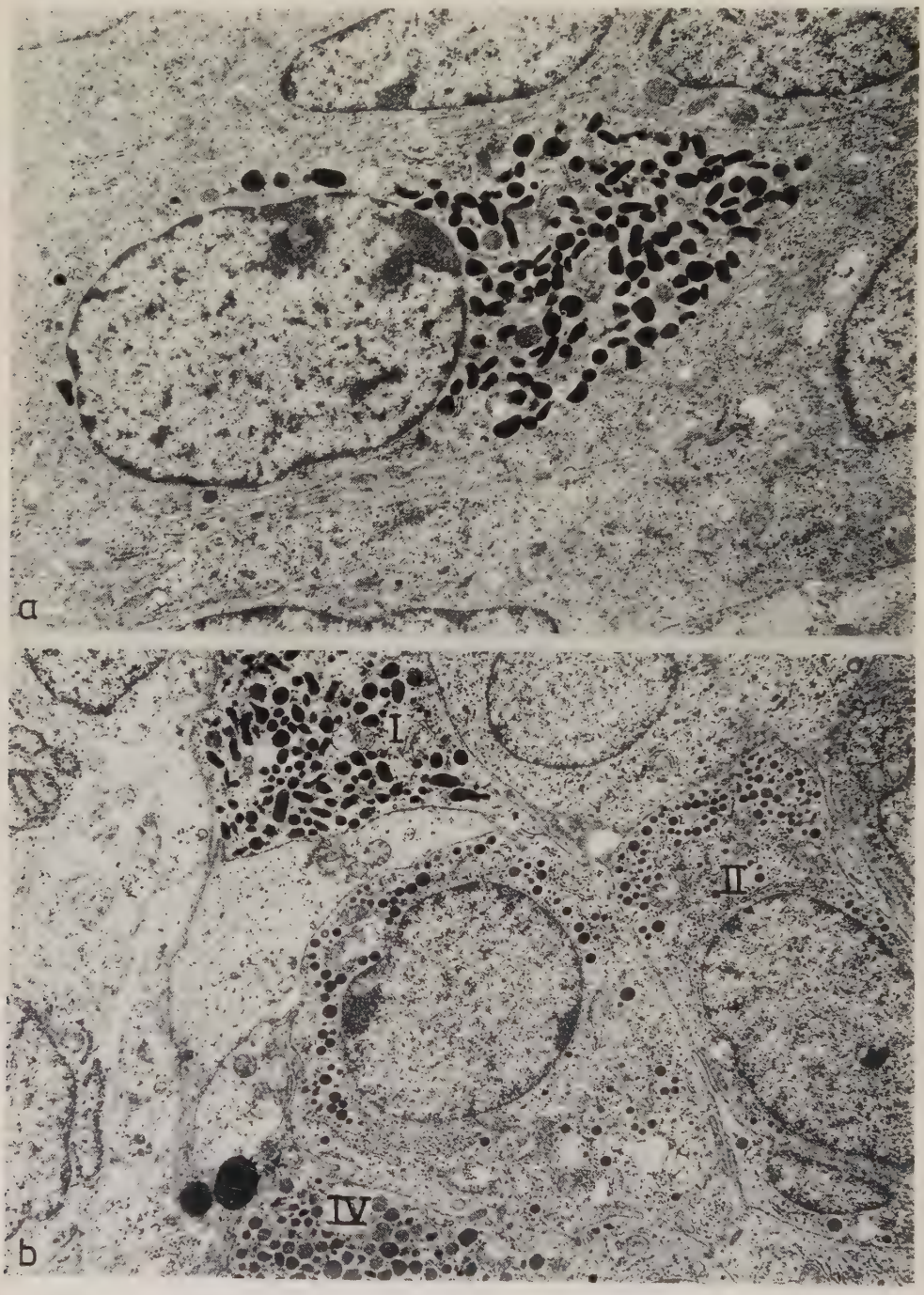

Abb. 6. Dickdarm eines Feten der 15. Entwicklungswoche. a) Enterochromaffine Zelle Typ 1 nach Cristina im Colon descendens. Vergr.: 1:9000; b) Colon ascendens. Enterochromaffine Zellen Typ 1 (I), Typ 2 (II) und Typ 4 (IV). Osmiophile Inclusion in Epithelzelle oberhalb der Basalmembran. Vergr.: 1 : 7200

Epithelzellen. Ich habe keine endokrinen Zellen gesehen, welche die Darmlichtung erreichen. Die spezifischen Granula sind zwischen Kern und Zellbasis lokalisiert und lassen sich aufgrund ihrer Größe, Form und Elektronendichte klassifizieren. Neben den bereits in der 9. Woche beschriebenen endokrinen Zellen treten jetzt einerseits solche mit dunklen, pleomorphen Granula auf, die in der Länge bis zu 600 nm und in der Breite bis zu 250 nm messen (Abb. 6 a), und andererseits solche, deren runde 100 . 250 nm große spezifische Granula wenig elektronendicht sind (Abb. 6 b).

Erstmalig ist eine Übergangsform zwischen einer endokrinen und einer Becherzelle zu erkennen: mitten unter den Schleimvesiculae sind einige Granula eingestreut, die denen endokriner Zellen entsprechen (Abb. 7 a).

In Epithelzellen der Kryptenbasis liegt eine Vielzahl osmiophiler Granula unterschiedlicher Größe (Abb. 7 b), einige davon befinden sich in den Interzellularspalten. Schnittpräparate wurden im Rasterelektronenmikroskop untersucht. Durch den Materialkontrast leuchten die osmiophilen Körper im Rückstreuelektronenbild hell auf (Abb. 8 a). Mit einem energiedispersiven Röntgenspektrometer wurden Punktanalysen zur Bestimmung der Elementzusammensetzung des Gewebes durchgeführt. Das Energiespektrum (Abb. 8 b) zeigt Peaks für Silicium und Eisen als gerätespezifische Elemente, für Kupfer, das von den Objektträgerblenden stammt, und schließlich für Osmium. Weitere Elemente wurden nicht nachgewiesen. Somit kann ausgeschlossen werden, daß diese kontrastreichen Einschlußkörper durch Calciumeinlagerungen oder durch Verunreinigungen entstanden sind. Vielmehr muß ich annehmen, daß das Osmium beim Kontrastieren an Lipide gekoppelt ist. Gelegentlich sind diese Lipide herausgelöst, so daß lediglich schollige Reste verbleiben.

Im Gegensatz zu den gut differenzierten Zellen des Colon ascendens (Abb. 5 b) enthalten die Epithelzellen des Colon descendens in der 15. Woche kaum Zellorganellen (Abb. 9 a).

In der Tela submucosa sind jetzt viele kollagene Fibrillen erkennbar. Die Fibroblasten zeichnen sich durch ein ausgedehntes ribosomenbesetztes endoplasmatisches Reticulum und zahlreiche Mitochondrien aus.

Ferner fallen große Nervenfaserbündel des Plexus submucosus auf (Abb. 9 b), von denen einige Gefäßen benachbart sind und nur durch schmale Fibroblastenausläufer von ihnen getrennt werden. Die Axone haben im Querschnitt ein verschieden großes Kaliber und besitzen Neurofilamente und Neurotubuli. Innerhalb der Nervenfaserbündel können entweder Schwannsche Zellen mit dunklen polymorphen Kernen angeschnitten sein oder Ganglienzellen mit größeren runden hellen Kernen (Abb. 9 b).

22. Woche

In der 22. Entwicklungswoche treten neben den osmiophilen Granula an der Epithelbasis erstmals auch im apikalen Cytoplasma bizarr geformte, unterschiedlich große Einschlußkörper auf (Abb. 10 a). Ich führte eine Lipidextraktion mit

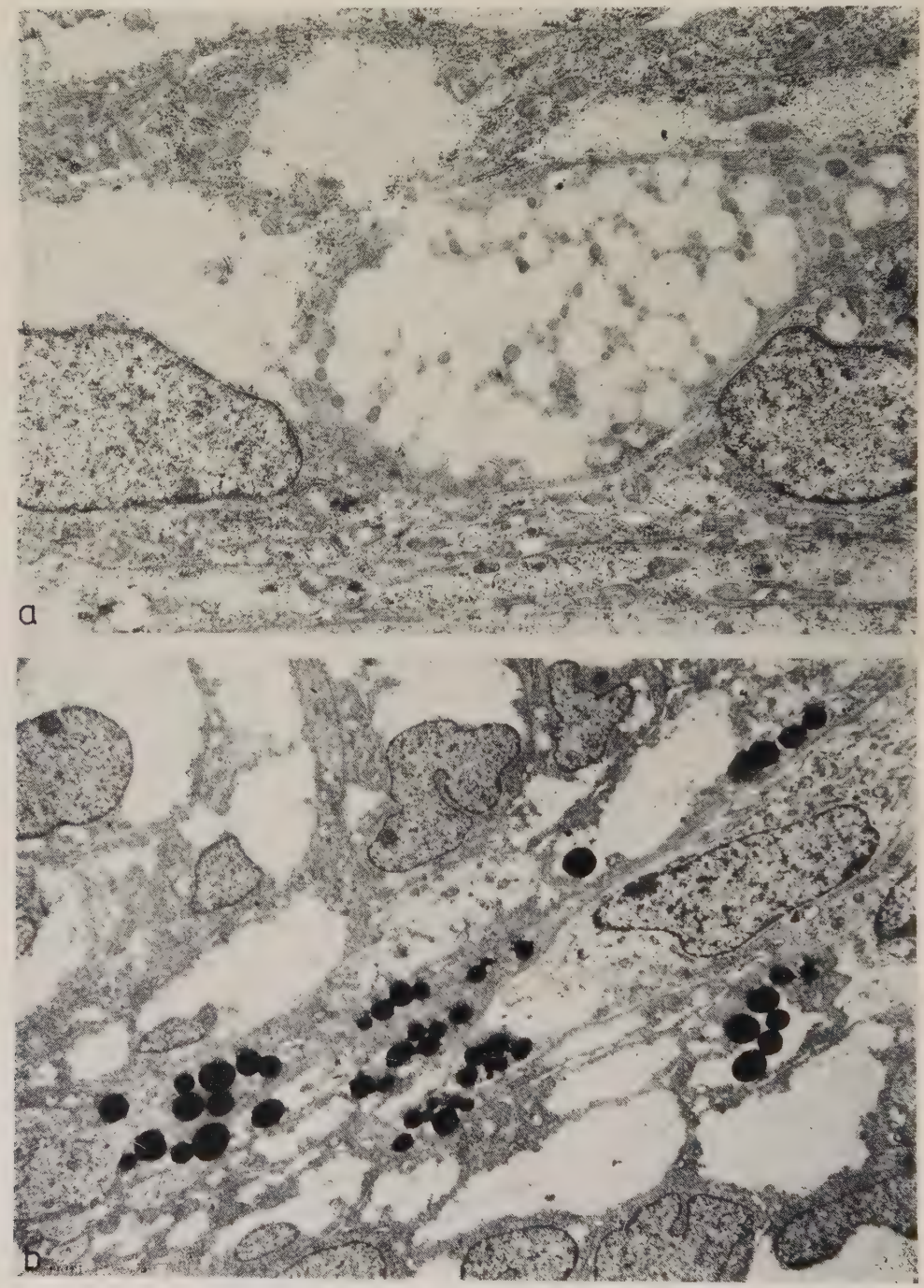

Abb. 7. Colon descendens eines 15 Wochen alten Feten. a) Übergangsform zwischen einer Becherzelle und einer endokrinen Zelle. Endokrine Granula zwischen Schleimvesiculae. Vergr.: 1 : 9000; b) in Epithelzellen der Kryptenbasis zahlreiche osmiophile Inclusionen. Vergr.: 1 : 3600

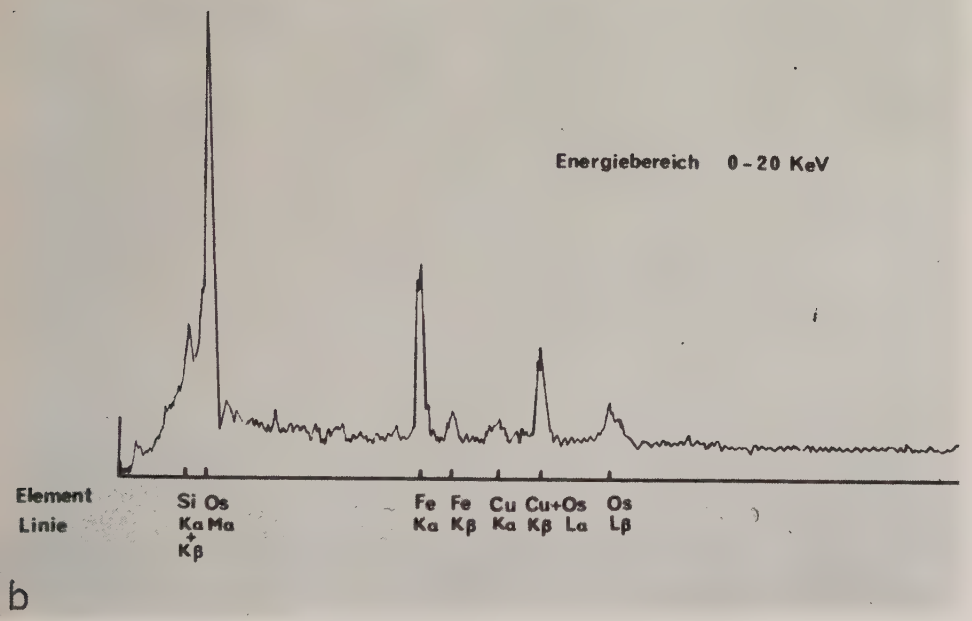

Abb. 8 a. Rückstreuelektronenbild eines Schnittpräparates aus dem Colon descendens eines Feten der 15. Woche. Osmiophile Granula (Og) am Kryptengrund. Vergr.: 1 : 7800; b) Spektrum von einer Punktanalyse einer osmiophilen Inclusion mit einem energiedispersiven Röntgenspektrometer

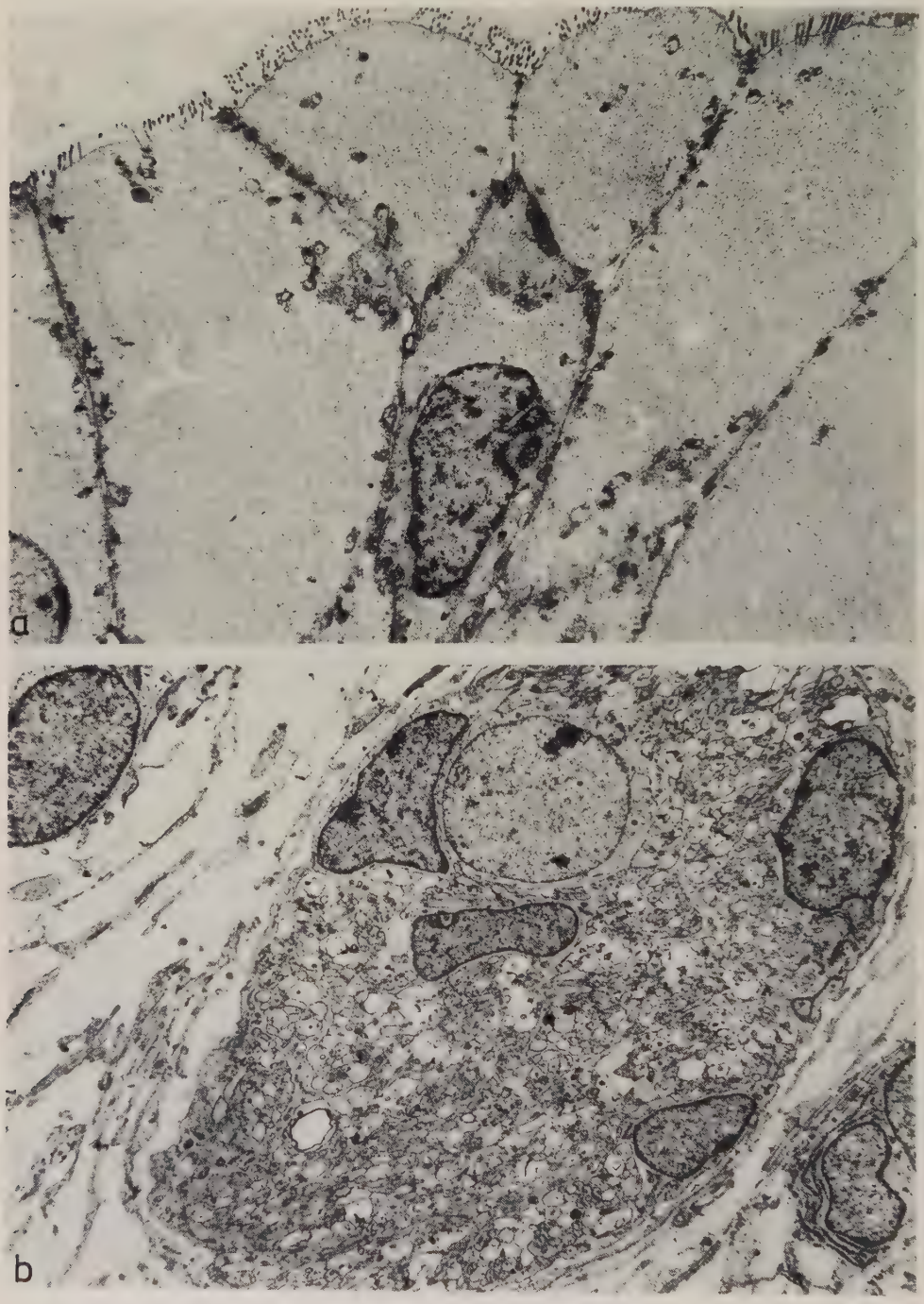

Abb. 9 a. Undifferenzierte Epithelzellen im Colon descendens eines 15 Wochen alten Feten. Vergr.: 1:3600; b) Plexus submucosus im Colon descendens eines menschlichen Feten der 14. Entwicklungswoche. Vergr.: 1 : 3600

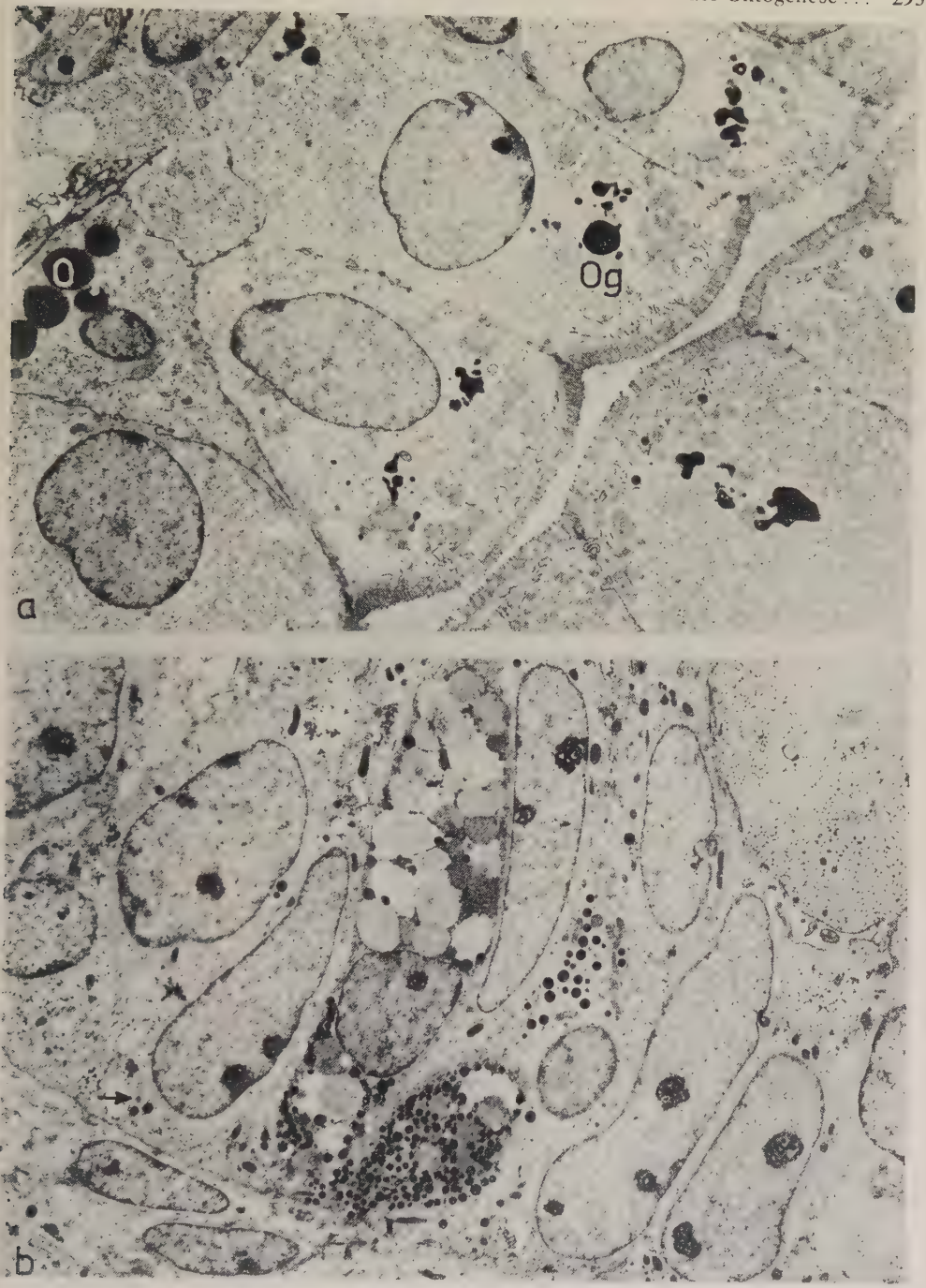

Abb. 10. Colon ascendens eines menschlichen Feten der 22. Woche. a) Osmiophile Granula (Og) im oberen Epitheldrittel. Lipidtropfen (0) an der Basis der Epithelzellen. Vergr.: 1 : 3750; b) nach Lipidextraktion mit Aethanol-Chloroform sind die osmiophilen Inclusionen (↑) an der Epithelbasis herausgelöst. Übergangsformen zwischen endokrinen und Becherzellen. Vergr.: 1 : 3000

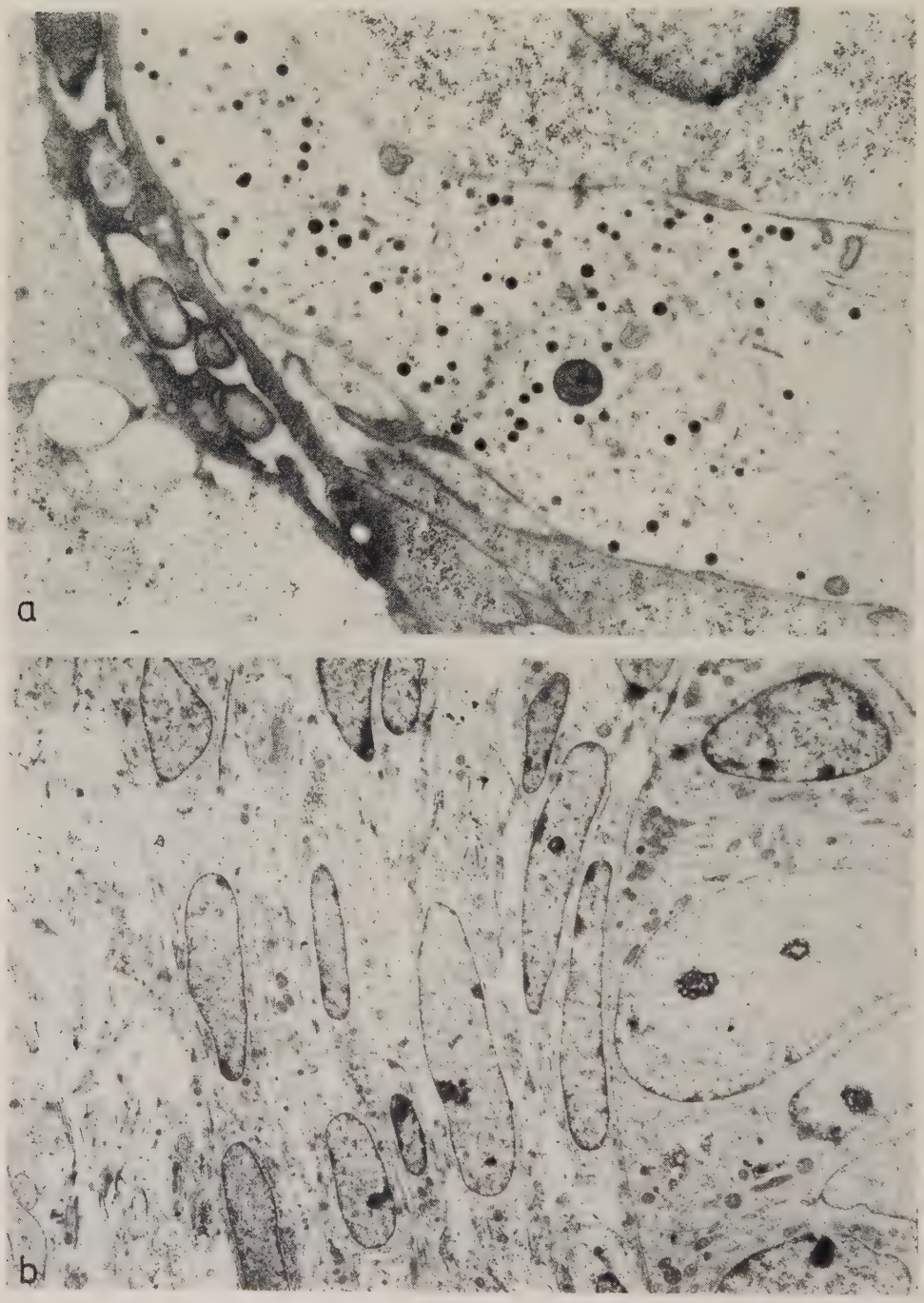

Abb. 11. Colon ascendens eines 22 Wochen alten Feten. a) Enterochromaffine Zelle Typ 3 nach Cristina. Vergr.: 1 : 15 000; b) unterhalb der Basalmembran zirkulär angeordnete langgestreckte Fibroblasten. Vergr.: 1 : 3750

Aethanol-Chloroform durch. Danach sind die basalen Granula verschwunden (Abb. 10 b), während die osmiophilen Körper unter der Zelloberfläche erhalten bleiben. Daher müssen die basalen Granula lipidhaltig sein.

Außerdem werden jetzt mehrere Zellen beobachtet, die neben Mucus spezifische Granula verschiedener endokriner Zelltypen aufweisen. Dabei sind die Übergänge fließend von Becherzellen mit vereinzelten spezifischen Granula bis zu endokrinen Zellen mit wenigen Schleimvesiculae (Abb. 10 b).

In diesem Entwicklungsstadium lassen sich als weiterer Typ endokrine Zellen mit kleinen, 100...200 nm großen Granula klassifizieren (Abb. 11 a).

Unterhalb der Basalmembran liegen die Fibroblasten zirkulär angeordnet (Abb. 11 b). Eine Lamina muscularis mucosae ist noch nicht nachzuweisen, ebensowenig lymphozytäre Elemente.

Die Tunica muscularis ist stärker ausgebildet.

Diskussion

Die meisten Entwicklungsprozesse laufen im proximalen Intestinaltrakt früher ab als im distalen. Patzelt (1931) beschreibt bei menschlichen Embryonen eine vom Duodenum nach distal fortschreitende Differenzierung in der 5. Schwangerschaftswoche, gleichzeitig bestehe eine Entwicklung vom Rectum aufwärts. Zu einer ähnlich verzögerten Differenzierung im Colon kommt es nach Befunden von Helander (1973) bei der fetalen Entwicklung der Ratte. Ebenso wie Bien (1911) und Starck (1975) kann ich innerhalb des Colon einen craniocaudalen Differenzierungsgradienten feststellen. Auch Fischel (1929) spricht von einer Differenzierung der einzelnen Darmabschnitte in caudaler Richtung, mit Ausnahme des Rectum.

Demgegenüber erfolgt laut Keibel und Mall (1911) die Entwicklung der Ringmuskulatur in caudocranialer Richtung, wobei sie diese im distalen Colon bereits in der 7. Woche und erst mit zweieinhalb Monaten im gesamten Colon beobachten. Analog dazu weisen sie die Lamina muscularis mucosae mit fünfeinhalb Monaten im Rectum, mit 7 Monaten auch im Colon transversum nach. Fischel (1929) entdeckt die Ringmuskulatur in der 5. Woche in Caecum und Rectum, mit zweieinhalb Monaten im gesamten Colon.

Kreuter (1905) und Fischel (1929) beschreiben eine Lumenokklusion im Rectum in der 5. Schwangerschaftswoche. Patzelt (1931) findet das Lumen im ganzen Darm mit Ausnahme seines Anfangs und Endes erhalten. Weiterhin berichtet Helander (1973) von einem fast totalen Verschluß des Darmlumens während der Entwicklung der Ratte, Starck (1975) schildert eine Lumenokklusion im 2. Monat besonders in Duodenum und Colon, eine Restitution der Darmlichtung im 3. Monat. Moxey und Trier (1978) beobachten den Lumenverschluß von der 5. bis 8. Embryonalwoche, eine Rekanalisation des Dünndarmlumens ab der 8. Woche. In Übereinstimmung mit Keibel und Mall (1911) und Schaller (1978) kann ich keine Lumenokklusion feststellen. Eine kleine Darmlichtung ist im Lichtmikroskop

nicht zu erkennen, elektronenoptisch jedoch immer nachweisbar, es sei denn, das Gewebe wurde tangential geschnitten.

Das anfangs mehrschichtige Epithel der menschlichen fetalen Colonschleimhaut besteht aus undifferenzierten, endokrinen- und Becherzellen und trägt ab der 9. Woche Mikrovilli und einen Oberflächenmantel, der als Glycocalix oder fuzzy coat bezeichnet wird (Silva 1966). Die Mikrovilli enthalten parallel zur Längsachse angeordnete Filamente, die als Wurzelfasern („rootlets") ins Cytoplasma reichen (Helander 1973).

In der 13. Entwicklungswoche faltet sich das Oberflächenrelief, dabei entstehen Krypten. Patzelt (1931) stellt sie bereits in der 12. Woche dar, Varkonyi et al. (1974) ab der 8. bis 10. Woche im Dünndarm, Moxey und Trier (1978) in der 11. bis 12. Woche im Dünndarm bei fortschreitender Differenzierung in craniocaudaler Richtung. Das Kryptenepithel ist einschichtig, hochprismatisch und weist keine oder nur wenige plumpe Mikrovilli auf (Rifaat et al. 1965).

Garbarsch und v. Bülow (1969) sowie Varkonyi et al. (1974) beschreiben eine Aufweitung der Interzellularräume an der Epithelbasis. Herzer et al. (1970) beobachten sie während der Resorption und Sekretion von Flüssigkeiten im Colon der Ratte. Ich finde diese beim Menschen in der 10. bis 15. Schwangerschaftswoche besonders ausgeprägt. Außerdem fallen Verzahnungen der Zellen in jeder Höhe, am häufigsten aber basal auf (Garbarsch und v. Bülow 1969, Moxey und Trier 1978). Die Epithelzellen werden bereits in der 8. Embryonalwoche durch zarte Desmosomen verbunden, ab der 10. Woche sind sie dann deutlicher zu erkennen (Varkonyi et al. 1974).

Glykogen

Während des gesamten Beobachtungszeitraums ist Glykogen in den Epithelzellen reichlich vorhanden, bei den jungen Embryonen allerdings bedeutend mehr als beim 23 Wochen alten Feten (Sundberg 1924, Jordan 1928, Patzelt 1931, Andersen et al. 1964, Garbarsch und v. Bülow 1969, Varkonyi et al. 1974).

Die Glykogenverteilung ist in den einzelnen Zellen unterschiedlich: bereits differenzierte Zellen weisen deutlich weniger Glykogen auf als undifferenzierte Zellen. Diese Beobachtung gilt sowohl für das Epithel als auch für die Tela submucosa.

Andersen et al. (1964), Hayward (1967), Garbarsch und v. Bülow (1969), Lev und Weisberg (1969) sowie Grabitz (1976) untersuchen lediglich das epitheliale Glykogen. Sundberg (1924) und Jordan (1928) vertreten die Auffassung, Glykogen komme in embryonalen Geweben ubiquitär vor.

Sundberg (1924) weist in sich teilenden Zellen kein oder nur wenig Glykogen nach. Der Glykogengehalt einer Zelle sei ihrer aktiven Wachstumsintensität umgekehrt proportional (Jordan 1928). Sasse (1968) und Kober (1975) bestätigen diesen Befund.

Lev und Weisberg (1969) finden in den fetalen Epithelien ein Maximum an Glykogen im 3.–4. Monat. Sie schließen daraus, daß solche Epithelien während

der fetalen Entwicklung und Differenzierung als Glykogenspeicher dienen, bevor Leberglykogen vorhanden sei.

Die Bedeutung des Glykogens wird überwiegend in einer energieliefernden Funktion gesehen (Sundberg 1924, Jordan 1928, Sasse 1968, Kober 1975). Nach Sundberg und Kober ist Glykogen zur Nucleinsäurebiosynthese notwendig.

Jordan (1928) schildert die rapide postnatale Abnahme der Glykogendepots bei Hühnern, Fischen und Amphibien, Helander (1973) und Ono (1975) bei der Ratte.

Osmiophile Granula

Von der 9. bis zur 23. Schwangerschaftswoche treten runde bis ovale, extrem kontrastreiche intraepitheliale Einschlüsse oberhalb der Basalmembran auf. Bei 9 Wochen alten Feten sind es erst wenige Granula, der Häufigkeitsgipfel liegt in dem Zeitraum zwischen der 14. und 17. Woche, später verringert sich ihre Zahl wieder. Die osmiophilen Granula liegen in enger räumlicher Beziehung zu den aufgeweiteten basalen Interzellularspalten. Im Gegensatz zu Garbarsch und v. Bülow (1969) kann ich einige dieser Strukturen dem Extrazellularraum zuordnen. Sie haben einen Durchmesser von 500 ..1750 nm. Eine umgebende Membran läßt sich nur dann abgrenzen, wenn der Inhalt teilweise herausgelöst ist. Gelegentlich verbleiben schollige Strukturen als Relikt der herausgelösten dunklen Substanz in den Vesiculae.

Bis zur 22. Woche kommen die osmiophilen Granula ausschließlich am Kryptengrund vor. Nun treten zusätzlich im apikalen Cytoplasma der Epithelzellen osmiophile Granula auf. Durch Lipidextraktion mit Aethanol-Chloroform wird der Inhalt der basalen Granula herausgelöst, während die Elektronendichte der apikalen osmiophilen Körper erhalten bleibt. Lediglich Garbarsch und v. Bülow (1969) beschreiben bisher Fettgranula und untermauern ihren Befund durch Anfärbung mit Ölrot O.

Ich habe an Schnittpräparaten im Rasterelektronenmikroskop mit einem energiedispersiven Spektrometer topographische Elementanalysen durchgeführt und kann nur Osmium nachweisen. Dadurch ist bewiesen, daß diese Granula weder Calciumablagerungen noch Verunreinigungen darstellen, sondern die Osmiophilie durch Lipide hervorgerufen wird. Die Bedeutung der Granula ist bisher noch nicht geklärt. Zum einen besteht die Möglichkeit, daß die Fette aus dem Darmlumen resorbiert, zum anderen, daß sie vom Epithel des fetalen Colon synthetisiert werden. Ich vermute, daß die apikalen osmiophilen Einschlüsse aus metabolisiertem Darminhalt bestehen, dann durch die Epithelzelle zur Basalmembran geschleust werden, wo sie als Fette abgelagert werden. Nach Angaben von Patzelt (1931) und Andersen et al. (1964) kommen Mekoniumkorpuskeln im menschlichen fetalen Darmepithel vom Zellapex zur Basis mit abnehmender Häufigkeit vor, jedoch niemals in den Krypten. Andersen et al. (1964) untersuchen Mekoniumkorpuskeln mit histochemischen Methoden. Sie glauben, daß diese Partikeln Lysosomen darstellen, in welchen vom Mekonium resorbierte Phospholipoproteine in Lipofuscin

umgewandelt werden. Hayward (1967) äußert die Vermutung, die primären Lysosomen des fetalen Rattendarmes entstünden an der Zellbasis aus tubulären Aufweitungen des glatten endoplasmatischen Reticulum, wanderten dann lumenwärts zum Golgi-Komplex und bildeten schließlich Gruppen supranukleär vor Beginn der Pinocytose.

Weitere elektronenoptische und histochemische Untersuchungen werden notwendig sein, um die chemische Zusammensetzung und Bedeutung dieser Partikeln endgültig klären zu können.

Endokrine Zellen

1897 entdeckt Kultschitzky erstmalig Epithelzellen mit acidophilen Granula im Epithel der Darmzotten und der Lieberkühnschen Drüsen, die den endokrinen Zellen entsprechen.

Das erste Auftreten endokriner Zellen während der Ontogenese wird in der Literatur unterschiedlich angegeben: Während Kull (1925) sie erst im 5. Monat beim Menschen beobachtet, werden sie von Patzelt (1931), Singh (1963) und Varkonyi et al. (1974) in der 12. Schwangerschaftswoche gesehen. Lehy und Cristina (1979) finden die endokrinen Zellen in der 9. bis 10. Woche erstmalig. Ich kann bereits bei einem 8 Wochen alten Embryo vereinzelt endokrine Zellen nachweisen.

Laut Friedmann (1934) nimmt die Zahl der „basalgekörnten Zellen" in distaler Richtung ab und steigt zum Rectum hin wieder an. Schofield (1953) beschreibt eine Häufung der „argentaffinen Zellen" im Duodenum und eine Abnahme zum Ileum hin. Singh (1963) spricht von einem caudocranialen Differenzierungsgradienten, während Cristina et al. (1978 b) im Rectum die meisten endokrinen Zellen zählen.

Singh (1963) sowie Lehy und Cristina (1979) geben für die 24. Schwangerschaftswoche ein Maximum an endokrinen Zellen an. Allgemein seien endokrine Zellen bei Feten häufiger als bei Erwachsenen. Ich kann in der 14. bis 15. Woche die größte Anzahl endokriner Zellen feststellen, später sind sie in Relation zu den übrigen Epithelzellen seltener anzutreffen.

Die endokrinen Zellen liegen oberhalb der Basalmembran am Grunde der Krypten (Friedmann 1934, Cole und McKalen 1962, Wetzstein et al. 1962, Rifaat et al. 1965, Pittman und Pittman 1966, Lorenzsonn und Trier 1968, Penttilae 1968 b, Schofield 1968, Millikin 1974, Cristina et al. 1978 a, b; Buchan und Polak 1980). Nach meinen Beobachtungen kommen die endokrinen Zellen nur im Epithel vor, wie auch Friedmann (1934), Singh (1963), Schofield und Silva (1968) und Penttilae (1968 b) betonen. Dagegen ist Kull (1925) davon überzeugt, „daß die chromaffinen Zellen, wenigstens beim Hühnchen, sich gar nicht im Epithel als echte Epithelzellen entwickeln, sondern ins Epithel aus dem darunterliegenden Bindegewebe einwandern".

Die spezifischen Granula liegen hauptsächlich zwischen dem Kern und der Zellbasis (Cole und McKalen 1962, Pearse 1969, Millikin 1974, Cristina et al. 1978 a,

b; Buchan und Polak 1980). Wetzstein und Dörfler (1963) treffen die Mehrzahl der Granula in enger räumlicher Beziehung zum endoplasmatischen Reticulum apikal vom Kernäquator an. Die endokrinen Granula sind von einer Membran umgeben, die sich vor allem bei solchen Granula darstellt, deren kontrastgebender Inhalt teilweise herausgelöst ist (Wetzstein et al. 1962, Wetzstein und Dörfler 1963, Schofield und Silva 1968, Forssmann et al. 1969, Ferreira 1971, Cristina et al. 1978 b).

Ebenso wie Penttilae (1968 b) und Buchan und Polak (1980) kann ich bei den endokrinen Zellen des fetalen Colon keinen Kontakt zum Lumen beobachten. Friedmann (1934), Wetzstein et al. (1962), Forssmann et al. (1969) sowie Ferreira (1971) berichten von endokrinen Zellen, die gelegentlich eine Verbindung mit der Epitheloberfläche aufweisen.

Kull (1925), Friedmann (1934), Wetzstein et al. (1962), Andrew (1963), Wetzstein und Dörfler (1963), Penttilae (1968 b), Schofield und Silva (1968), Forssmann et al. (1969), Ferreira (1971), Le Bodic et al. (1976) sowie Cristina et al. (1978 b) unterscheiden die enterochromaffinen Zellen deskriptiv. Schofield (1953), Singh (1963), Penttilae (1968 a), Penttilae und Lempinen (1968), Cristina et al. (1978 a) sowie Buchan und Polack (1980) untersuchen die endokrinen Zellen mit histochemischen Methoden.

Forssmann et al. (1969) klassifizieren im Intestinaltrakt der Ratte fünf Typen endokriner Zellen nach morphologischen Kriterien: Typ 1 zeichnet sich aus durch polymorphe, serotoninhaltige Sekretgranula mit einem Durchmesser von 200 nm und kommt im gesamten Gastrointestinaltrakt vor, besonders aber im Duodenum. Typ 2 entspricht den A-Zellen des Pankreas mit einem Granuladurchmesser von 500 ..700 nm. Er ist in der Magenschleimhaut, den Brunnerschen Drüsen und den Lieberkühnschen Krypten anzutreffen. Typ 3 hat einen Granuladurchmesser von 150...250 nm, eine diskontinuierliche Membran und korreliert mit den D-Zellen des Pankreas, Hauptlokalisation im Magen. Typ 4 besitzt kleine Granula (Durchmesser 150 nm) und große (Durchmesser 300...800 nm) und beschränkt sich auf die Magenschleimhaut. Ein dunkles Cytoplasma und 300...500 nm große Granula mit unterschiedlichem Inhalt sind charakteristisch für den Typ 5.

Ferreira (1971) teilt die endokrinen Zellen im Dünndarm der Maus in enterochromaffine Zellen, L-Zellen (large) und S-Zellen (small) ein, die enterochromaffinen Zellen wiederum in drei Untergruppen.

Pearse et al. (1970), Le Bodic et al. (1976), Moxey und Trier (1978), Cristina et al. (1978 a) und Buchan und Polak (1980) berichten über endokrine Zellen beim Menschen. Pearse et al. (1970) differenzieren vier endokrine Zelltypen im Magen: Gastrin-Zellen, enterochromaffine Zellen, D-Zellen und enterochromaffinähnliche Zellen, im Dünndarm außerdem L- und S-Zellen.

Le Bodic et al. (1976) weisen im Dickdarm drei verschiedene endokrine Zelltypen nach: serotoninhaltige Zellen mit pleomorphen Sekretgranula, L-Zellen mit großen runden Granula und Zellen mit einheitlichen Granula.

Moxey und Trier (1978) grenzen im fetalen Dünndarm 13 verschiedene endokrine Zelltypen voneinander ab.

Cristina et al. (1978 a) definieren im Colon fünf unterschiedliche Typen der enterochromaffinen Zellen nach der Granulagröße (Tab. 1).

Tabelle 1. Differenzierung der endokrinen Zellen im menschlichen Colon nach Cristina et al. (1978 a).
5-HT = 5-Hydroxytryptamin
VIP = vasoactive intestinal polypeptide

Typ 1	Argentaffin, pleomorphe Granula Längsdurchmesser 300...400 nm, Breite 200...300 nm, enthält 5-HT	60,5%
Typ 2	Runde, elektronendichte Granula, Durchmesser 200 ..300 nm	21,3%
Typ 3	Seltene kleine Granula, Durchmesser 150...200 nm, große Vakuolen, enthält VIP (?)	3,2%
Typ 4	Große runde Granula, Durchmesser 300...400 nm, enthält Enteroglukagon, entspricht den L-Zellen	7,4%
Typ 5	Nur bei Kindern, Granuladurchmesser 220...750 nm	

Buchan und Polak (1980) beschreiben 3 Zelltypen im Colon:

1. Enterochromaffine Zellen mit polymorphen, argentaffinen Granula.
2. D-Zellen mit runden, 180...200 nm großen elektronendichten Granula.
3. L-Zellen mit runden, 260 nm großen elektronendichten Granula, die Glukagon enthalten.

Ich beziehe mich auf die Klassifizierung nach Cristina et al. (1978 a).

In der 8. Woche lassen sich die wenigen endokrinen Zellen noch nicht zuordnen. Ihre Granula sind zum Teil kleiner als 100 nm, die größten haben einen Durchmesser von 450 nm. In der 9. Woche liegen oberhalb der Basalmembran vereinzelt endokrine Zellen mit zahlreichen, durchschnittlich 350 nm großen Granula vom Typ 4 nach Cristina.

In der 14. bis 15. Woche erreicht die Zahl der endokrinen Zellen an der Kryptenbasis ein relatives Maximum. Zellen vom Typ 1 mit polymorphen elektronendichten Granula, die einen Längsdurchmesser von 600 und einen Querdurchmesser von 250 nm annehmen können, sind im Vergleich mit den übrigen Untergruppen besonders häufig anzutreffen. Sie entsprechen den serotoninhaltigen Zellen. Außerdem ist der Typ 2 mit 100...250 nm großen, weniger elektronendichten runden Granula abzugrenzen von den bereits vorher differenzierten endokrinen Zellen Typ 4.

In der 22. Woche kommt noch der Typ 3 mit kleinen, nicht sehr zahlreichen Granula von 50...100 nm Durchmesser hinzu. Die von Cristina beschriebenen Vakuolen fehlen.

Penttilae (1968 a) hält undifferenzierte Epithelzellen für die Stammzellen der endokrinen Zellen. Buchan und Polak (1980) vertreten die Theorie, enterochromaffine Zellen und Nerven hätten einen gemeinsamen Ursprung.

Schofield und Silva (1968) postulieren eine funktionelle Beziehung der enterochromaffinen Zellen zu Nervenfasern der Lamina propria. Wetzstein et al. (1962) sind der Ansicht, daß die spezifischen Granula der enterochromaffinen Zellen im Golgi-Komplex entstehen. Wetzstein und Dörfler (1963) vermuten weiter, das endoplasmatische Reticulum synthetisiere Fermente, die zur Bildung von Serotonin benötigt würden. Forssmann et al. (1969) beschreiben Progranula im Golgi-Komplex.

Welchen Beitrag die endokrinen Zellen zur Entwicklung der Colonschleimhaut leisten, ist noch unklar. Bei einem 15 Wochen alten Feten imponiert eine Becherzelle mit einigen Granula zwischen den Schleimvesiculae, die den spezifischen Granula der endokrinen Zellen gleichen. In der 22. Schwangerschaftswoche fallen mehrere Zellen auf, die neben Mucus spezifische Granula verschiedener endokriner Zelltypen besitzen. Die Übergänge von Becherzellen mit vereinzelten endokrinen Granula bis zu enterochromaffinen Zellen mit wenigen Schleimvesiculae sind fließend. Auch Nabeyama (1972) beobachtet im Colon der Maus Übergangsformen von Becher-, endokrinen und vakuolenreichen Zellen. Er schließt daraus, daß die proliferierenden Zellen an der Kryptenbasis möglicherweise multiple Potenzen haben, obwohl später nur eine Form realisiert werde.

Panethsche Körnerzellen

Die Panethschen Körnerzellen sind bei verschiedenen Spezies in den Krypten des Dünndarms ein fester Bestandteil der Epithelauskleidung, wie von Behnke und Moe (1964) bei der Ratte und von Hally (1958), Linss und Geyer (1965), Spicer et al. (1967) und Hampton (1968) bei der Maus demonstriert wird.

Hertzog (1937) und Otto (1973) untersuchen menschliche Körnerzellen von Erwachsenen, Varkonyi et al. (1974) sowie Moxey und Trier (1978) von Feten.

Lediglich Patzelt (1931) zeigt Panethsche Körnerzellen im Colon und Creamer (1967) auf der „rechten Colonseite". Otto (1973) findet bei Gesunden Panethsche Körnerzellen nur im Dünndarm und im Processus vermiformis, jedoch bei allen entzündlichen Dickdarmerkrankungen auch in der Schleimhaut des Colon.

Ich kann bei menschlichen Feten ebenso wie Hayward und Johnston (1961) und Silva (1966) bei der Maus im Colon keine Panethschen Körnerzellen nachweisen.

Becherzellen

Bereits in der 9. Embryonalwoche kommen Becherzellen in der Dickdarmschleimhaut vor. Fischel (1929) beschreibt sie im 3. Schwangerschaftsmonat, Patzelt (1931) ab der 11. Woche im unteren Colon. Lev und Orlic (1974) entdecken die Becherzellen in der 12. Woche, „mehrere Wochen" später als im Dünndarm.

Moxey und Trier (1978) sehen sie bei ihren jüngsten verfügbaren Feten der 9. und 10. Woche im Dünndarm.

Die unreifen Becherzellen besitzen gut voneinander abgrenzbare Vesiculae von mittlerer Elektronendichte, die von ribosomenbesetzten Membranen des endoplasmatischen Reticulum umgeben sind. Im Verlauf der Differenzierung konfluieren die Schleimgranula. Zum typischen Bild der Becherzellen gehört ferner der Golgi-Komplex, der meist lateral supranukleär liegt. Wahrscheinlich werden die Schleimgranula vom rauhen endoplasmatischen Reticulum gebildet, wobei der Golgi-Komplex als Membranspender fungiert. Im Gegensatz dazu meinen Florey (1960), Hayward und Johnston (1961), Hollmann (1963 und 1965) sowie Pittman und Pittman (1966), die Schleimbildung erfolge direkt im Golgi-Komplex. Allerdings erwähnen Hayward und Johnston (1961) und Hollmann (1963) die konkurrierende Entwicklung von Golgi-Komplex und endoplasmatischem Reticulum, Hayward und Johnston erörtern außerdem die Bildung und zeitweilige Lagerung von Mucus im reticuloendothelialen System.

Der Apex der reifen Becherzellen ist prall gefüllt mit konfluierenden Schleimvesiculae, die den Kern und die Cytoplasmabestandteile zur Zellbasis abdrängen. Bei der Schleimausschleusung gehen die Mikrovilli verloren, die apikale Zellmembran reißt ein (Hampton 1960, Hayward und Johnston 1961, Hollmann 1963).

Lamina propria muscosae

Die Fibroblasten der Embryonen haben einen großen polymorphen Kern und einen schmalen Cytoplasmasaum mit noch unscheinbaren Ausläufern. Im Hyaloplasma liegen Glykogenpartikeln und viele freie Ribosomen. Die Zellorganellen sind erst mäßig entwickelt. Die Interzellularsubstanz enthält zarte praekollagene Fibrillen.

Die reiferen Bindegewebszellen (14. Woche) weisen lange schmale Fortsätze auf. Der Reichtum an rauhem endoplasmatischem Reticulum ist charakteristisch. Die Mitochondrien haben sich vermehrt. Die Zahl der kollagenen Fibrillen nimmt kontinuierlich zu, sie werden kräftiger und weisen bei den ältesten Feten die typische Periodizität auf. Ab der 13. Lunarwoche ordnen sich die Fibroblasten subepithelial zirkulär an. Bei reiferen Feten schließt sich unterhalb der epithelialen Basalmembran eine Schicht aus Fibroblastenfortsätzen und kollagenen Fibrillen an (Hampton 1960, Deane 1964, Donnelan 1965, Kaye et al. 1968). Eidelman und Lagunoff (1972) betonen ausdrücklich die „Unversehrtheit" der Basalmembran.

Lymphatisches Gewebe, wie es von Deane (1964) und Eidelman und Lagunoff (1972) im Darm ausgewachsener Tiere geschildert wird, habe ich bis zur 23. Schwangerschaftswoche nicht beobachten können. Fischel (1929) weist im 5. Monat Lymphfollikel im Processus vermiformis nach.

Plexus submucosus et myentericus

Patzelt (1931) findet Nerven in der Darmwand bereits bei 6 Wochen alten menschlichen Embryonen. Der jüngste mir zur Verfügung stehende Embryo von 8 Wo-

chen enthält ebenfalls schon Nervenplexus. Die Axone besitzen keine Myelinscheide (Eidelman und Lagunoff 1972). Zwischen den verschiedenen Entwicklungsstufen bestehen keine nennenswerten morphologischen Unterschiede.

Im Plexus submucosus (Meissner) werden mehrere Axone von einer Schwannschen Zelle umgeben (Pick et al. 1967, Silva et al. 1968). In größeren Nervenfaserbündeln sind Anschnitte von Ganglien- und Schwannschen Zellen zu sehen. Die Axone sind so dicht gepackt, daß als Interzellularraum nur schmale Spalten verbleiben (Hager und Tafuri 1959). Ein enger Kontakt zwischen Nervenfasern und Gefäßen ist nichts Ungewöhnliches (Donnelan 1965, Silva et al. 1968). In Übereinstimmung mit Hampton (1960), Pick et al. (1967) und Silva et al. (1968) treffe ich bis zur 23. Schwangerschaftswoche keine intraepithelialen Nervenfasern an.

Die Axone des Plexus myentericus (Auerbach) liegen häufig in unmittelbarer Nachbarschaft der Myoblasten, ohne daß eine Schwannsche Scheide zu erkennen ist (Silva et al. 1968). Pick et al. (1967) beobachten gelegentlich kolbenförmige Auftreibungen mit synaptischen Vesiculae. Die Innervation der Colonschleimhaut ist überwiegend cholinerg. Die adrenerge Innervation ist spärlich und beschränkt sich auf die Gefäße (Silva et al. 1968).

Lamina muscularis mucosae et Tunica muscularis

Keibel und Mall (1911) weisen die Lamina muscularis mucosae im 7. Schwangerschaftsmonat, Bien (1911) und Fischel (1929) im 5. Monat, Patzelt (1931) in der 14. Woche im Rectum nach. Bei 22 und 23 Wochen alten Feten kann ich zwar eine zirkuläre Anordnung der Fibroblasten unterhalb der epithelialen Basalmembran feststellen, aber eine Differenzierung zu Myoblasten mit Anlage von Myofilamenten ist noch nicht erfolgt.

Die Entwicklung der Ringmuskulatur wird von Keibel und Mall (1911) ab der 7. Woche im distalen Colon angegeben, von Fischel (1929) ab der 5. Woche, von Patzelt (1931) ab der 7. Woche, in der 8. Woche sei sie im gesamten Colon angelegt. Starck (1975) beschreibt sie im 2. bis 3. Monat.

Ich beobachte die Bildung der Ringmuskulatur in der 9. Woche. Die in der Darmwand ringförmig angeordneten Myoblasten enthalten teilweise Myofilamente. Ein Myoblast besitzt zu diesem Zeitpunkt ein Einzelcilium. Einzelcilien treten während der Entwicklung immer dann auf, wenn undifferenzierte embryonale Zellen ihre mitotische Aktivität verlieren, um sich in spezifische Zellen zu differenzieren. Sie haben also eine Bedeutung im Differenzierungs- und Determinationsprozeß (Munger 1958, Rash und Biesele 1968, Rash et al. 1969, Herbst et al. 1976). An natürlichen Oberflächen können die Einzelcilien mit dem Rasterelektronenmikroskop leicht dargestellt werden. Sie werden abgebildet auf der Gaumenplatte und dem Nasenseptum von Nagern und menschlichen Embryonen (Waterman et al. 1973, Waterman und Meller 1973 a, b; Waterman 1974), auf dem bronchoalveolären Epithel des Kaninchens, Meerschweinchens und Menschen (Sorokin 1968, Hage 1973 a, b; Grabitz et al. 1977 b, Herbst et al. 1977, 1978,

1979 a, b; Heine et al. 1980, Lajous et al. 1981, Heine 1982), auf dem Epithel des Magen-Darm-Traktes der Ratte und des Menschen (Kober 1975, Kober und Herbst 1975, Grabitz 1976, Herbst et al. 1976, Grabitz et al. 1977 a, Kober et al. 1977, Schaller 1978). Die Einzelcilien sind jedoch nicht eine Besonderheit beim Differenzierungsprozeß epithelialer Zellen, sondern werden auch in anderen Geweben gefunden: an Chondrozyten bei der Maus (Scherft und Deams 1967), an Herzmuskelzellen beim Huhn (Manasek 1968, Rash und Biesele 1968, Rash et al. 1969), an Mesenchymzellen beim Huhn (Fonte et al. 1971), an Fibroblasten und glatten Muskelzellen des Duodenum bei Huhn und Ratte (Sorokin 1962).

Die Längsmuskulatur entsteht laut Keibel und Mall (1911) im 4. Schwangerschaftsmonat, nach den Befunden von Fischel (1929) und Patzelt (1931) im 3. Monat. Bei meinem Untersuchungsmaterial ist die Längsmuskulatur ab der 13. Woche erkennbar.

In dieser Studie zur Entwicklung und Differenzierung des menschlichen Colon müssen zwangsläufig einige Fragen ungeklärt bleiben. Das gut erhaltene Gewebe umfaßt den Zeitraum von der 8. bis 23. Entwicklungswoche. Die Zeitabschnitte vor der 8. Woche – die embryonale Phase – und nach der 23. Woche unterliegen in der Materialbeschaffung mehr einem Zufall, da Feten ab der 24. Woche lebensfähig sein können und Schwangerschaftsunterbrechungen vor der 7. Woche nur selten so zu erhalten sind, daß das Material für elektronenmikroskopische Untersuchungen supravital fixiert werden kann. An den mir zur Verfügung stehenden Embryonen und Feten kann ich keine Aussagen machen über die endgültige Bildung der Lamina muscularis mucosae, das Auftreten lymphatischer Zellelemente im lymphoretikulären Bindegewebe der Lamina propria mucosae und das Einwachsen von Nervenfasern in die Lamina epithelialis der Dickdarmschleimhaut. Darüber hinaus sind weitere Untersuchungen an menschlichen Embryonen erforderlich, um das Einsprossen vegetativer Nervenfasern in das Colon beurteilen zu können.

Schrifttum

Andersen, H., F. Bierring, M. Matthiessen, J. Egeberg, and F. Bro-Rasmussen: On the nature of the meconium corpuscles in human foetal intestinal epithelium. 2. A cytochemical study. Acta Pathol. Mikrobiol. Scand. **61** (1964) 377–393.

Andrew, A.: A study of the developmental relationship between enterochromaffin cells and the neural crest. J. Embryol. Exp. Morphol. **11** (1963) 307–324.

Behnke, O., and H. Moe: An electron microscope study of mature and differentiating Paneth cells in the rat, especially of their endoplasmic reticulum and lysosomes. J. Cell Biol. **22** (1964) 633–652.

Bien, G.: Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Dickdarmschleimhaut. Zbl. Physiol. **1 A** (1911) 1006–1008.

Bodic, L. Le, M.-F. Le Bodic, G. Lefranc, G. Pradal, H. Hélias, H. Hamza, et J. Mussini-Montpellier: Les cellules endocrines du colon chez l'homme. Etude en microscopie photonique et électronique. Arch. Fr. Mal. App. Dig. **65** (1976) 379–389.

Buchan, A. M. J., and J. M. Polak: The classification of the human gastroenteropancreatic endocrine cells. Invest. Cell Pathol. **3** (1980) 51–71.

Cole, J. W., and A. McKalen: Argentaffin cells in the intestinal epithelium of human embryos. Nature **193** (1962) 198.

Creamer, B.: Paneth-cell function. Lancet (1967) 314–316.

Cristina, M. L., T. Lehy, N. Voillemot, P. Arhan, D. Pellerin, and S. Bonfils: Endocrine cells of the colon in Hirschsprung's and control children. Virchows Arch. **377** (1978 a) 287–300.

Cristina, M. L., T. Lehy, P. Zeitoun, and F. Dufougeray: Fine structural classification and comparative distribution of endocrine cells in normal human large intestine. Gastroenterology **75** (1978 b) 20–28.

Deane, H. W.: Some electron microscopic observations on the lamina propria of the gut, with comments on the close association of macrophages, plasma cells, and eosinophils. Anat. Rec. **149** (1964) 453–474.

Donnellan, W. L.: The structure of the colonic mucosa. The epithelium and subepithelial reticulohistiocytic complex. Gastroenterology **49** (1965) 496–514.

Eidelman, S., and D. Lagunoff: The morphology of the normal human rectal biopsy. Hum. Pathol. **3** (1972) 389–401.

Ferreira, M. N.: Argentaffin and other "endocrine" cells of the small intestine in the adult mouse. 1. Ultrastructure and classification. Amer. J. Anat. **131** (1971) 315–330.

Fischel, A.: Lehrbuch der Entwicklung des Menschen. Wien/Berlin: J. Springer 1929.

Florey, H. W.: Electron microscopic observations on goblet cells of the rat's colon. Q. J. Exp. Physiol. **45** (1960) 329–336.

Fonte, V. G., R. I. Searls, and S. R. Hilfer: The relationship of cilia with cell division and differentiation. J. Cell Biol. **49** (1971) 226–229.

Forssmann, W. G., L. Orci, R. Pictet, A. E. Renold, and C. Rouiller: The endocrine cells in the epithelium of the gastrointestinal mucosa of the rat. J. Cell Biol. **40** (1969) 692–715.

Friedmann, I.: Ein Beitrag zur Kenntnis der basalgekörnten gelben Zellen des Darmtraktes beim Menschen. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **36** (1934) 99–136.

Garbarsch, C., and F. A. von Bülow: Histochemical and electron microscopical studies on the epithelium of the fetal colon with special reference to the occurence of lipids. Histochemistry **20** (1969) 201–210.

Grabitz, K.: Die Ultrastruktur des Epithels menschlicher Corpora ventriculi während der Ontogenese. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **90** (1976) 577–609.

Grabitz, K., R. Herbst, H.-J. Kober und A.-M. Multier-Lajous: Zelldifferenzierung im menschlichen Magenepithel. Beitr. elektronenmikrosk. Direktabb. Oberfl. **10** (1977 a) 525–530.

Grabitz, K., R. Herbst, D. Hoder, H.-J. Kober und A.-M. Multier-Lajous: Oberflächenstruktur der Lungenepithelien des Kaninchens während der Entwicklung. Beitr. elektronenmikrosk. Direktabb. Oberfl. **10** (1977 b) 539–544.

Hage, E.: The morphological development of the pulmonary epithelium of human foetuses studied by light- and electron microscopy. Z. Anat. Entwickl.Gesch. **140** (1973 a) 271–279.

Hage, E.: Electron microscopic identification of several types of endocrine cells in the bronchial epithelium of human foetuses. Z. Zellforsch. **141** (1973 b) 401–412.

Hager, H., und W. L. Tafuri: Elektronenoptische Untersuchungen über die Feinstruktur des Plexus myentericus (Auerbach) im Colon des Meerschweinchens (*Cavia Cobaya*). Arch. Psychiatr. Nervenkr. **199** (1959) 437–471.

Hally, A. D.: The fine structure of the Paneth cell. J. Anat. **92** (1958) 268–277.

Hampton, J. C.: An electron microscopic study of mouse colon. Dis. Colon Rectum **3** (1960) 423–440.

Hampton, J. C.: Further evidence for the presence of a Paneth cell progenitor in mouse intestine. Cell Tissue Kinet. **1** (1968) 309–317.

Hayward, A. F.: Changes in fine structure of developing intestinal epithelium associated with pinocytosis. J. Anat. **102** (1967) 57–70.

Hayward, A. F., and H. S. Johnston: The fine structure of the epithelium of the colon in the mouse. Scott. Med. J. **6** (1961) 416–425.

Heine, G., R. Herbst und A.-M. Multier-Lajous: Entwicklung und Differenzierung des bronchiolo-alveolären Epithels der Kaninchenlunge. Verh. Anat. Ges. **74** (1980) 403–405.

Heine, G.: Die Alveolardifferenzierung beim Kaninchen. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **96** (1982) 17–53.

Helander, H. F.: Morphological studies on the development of the rat colonic mucosa. Acta Anat., Basel **85** (1973) 153–176.

Herbst, R., H.-J. Kober, A.-M. Multier-Lajous und J. Staubach: Die Bedeutung der Einzelcilien bei der Differenzierung. Beitr. elektronenmikrosk. Direktabb. Oberfl. **9** (1976) 635–646.

Herbst, R., A.-M. Multier-Lajous und S. Blümcke: Ultrastrukturelle Untersuchungen zur Frühentwicklung der Kaninchenlunge. Beitr. elektronenmikrosk. Direktabb. Oberfl. **10** (1977) 531–538.

Herbst, R., H.-J. Kober und A.-M. Multier-Lajous: Oberflächenstruktur der Lungenepithelien des Menschen während der Entwicklung. Beitr. elektronenmikrosk. Direktabb. Oberfl. **11** (1978) 359–364.

Herbst, R., A.-M. Multier-Lajous und G. Heine: Vergleichende Untersuchungen zur Lungenreifung beim Menschen und Kaninchen. Beitr. elektronenmikrosk. Direktabb. Oberfl. **12** (1979 a) 61–66.

Herbst, R., A.-M. Multier-Lajous, K. Grabitz, D. Hoder, H.-J. Kober und S. Blümcke: Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen der Lungenepithelien des Kaninchens während der Ontogenese. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **93** (1979 b) 736–750.

Hertzog, A. J.: The Paneth cell. Amer. J. Pathol. **13** (1937) 351–361.

Herzer, R., H. J. Merker, R. Dennhardt und F. J. Haberich: Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm. IV. Die Bedeutung der Intercellularspalten für den Nettoflüssigkeitstransport am Dickdarm mit gleichzeitigem histochemischem Nachweis von ATPase (Rattenversuche). Z. Ges. Exp. Med. **152** (1970) 8–19.

Hollmann, K. H.: The fine structure of the goblet cells in the rat intestine. Amer. New York Acad. Sci. **106** (1963) 545–555.

Hollmann, K. H.: Über den Feinbau des Rectumepithels. Z. Zellforsch. **68** (1965) 502–542.

Jordan, P.: Über die Bedeutung des embryonalen Glykogen insbes. für das Wachstum. Z. Zellforsch. **6** (1928) 558–586.

Kaye, G. I., N. Lane, and R. R. Pascal: Colonic pericryptal fibroblast sheath· replication, migration, and cytodifferentiation of a mesenchymal cell system in adult tissue. II. Fine structural aspects of normal rabbit and human colon. Gastroenterology **54** (1968) 852–865.

Keibel, F., und F. P. Mall: Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Bd. 2. Leipzig: S. Hirzel 1911.

Kober, H.-J.: Über die Ultrastruktur des Rattenoesophagusepithels während der Ontogenese. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **89** (1975) 563–586.

Kober, H.-J., und R. Herbst: Die lumenseitige Oberfläche des Rattenoesophagus während der Ontogenese. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **89** (1975) 702–714.

Kober, H.-J., G. Schaller, R. Herbst, K. Grabitz und A.-M. Multier-Lajous: Zelldifferenzierung an der Lumenseite des menschlichen Oesophagus. Beitr. elektronenmikrosk. Direktabb. Oberfl. **10** (1977) 509–516.

Kovalchuk, V. K.: The ultrastructure of brush border cells of the intestines in 9–10 week human embryos. Arch. Anat. Histol. Embryol. **67** (1974) 74–77.

Kreuter, E.: Die angeborenen Verengerungen und Verschließungen des Darmkanals im Lichte der Entwicklungsgeschichte. Habil. Schrift, Erlangen 1905.

Kull, H.: Die chromaffinen Zellen des Verdauungstraktus. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **12** (1925) 163–203.

Kultschitzky, N.: Zur Frage über den Bau des Darmkanals. Arch. Mikrosk. Anat. Entwickl. Gesch. **49** (1897) 7–35.

Lajous, A.-M., M. Heine, R. Herbst und C. Grosse-Siestrup: Die Entwicklung der Lungenepithelien beim Meerschweinchen. Beitr. elektronenmikrosk. Direktabb. Oberfl. **14** (1981) 513–522.

Lehy, T., and M. L. Cristina: Ontogeny and distribution of certain endocrine cells in the human fetal large intestine. Histochemical and immunocytochemical studies. Cell Tissue Res. **203** (1979) 415–426.

Lev, R., and D. Orlic: Histochemical and radioautographic studies of normal human fetal colon. Histochemistry **39** (1974) 301–311.

Lev, R., and H. Weisberg: Human foetal epithelial glycogen: A histochemical and electron-microscopic study. J. Anat. **105** (1969) 337–349.

Linss, W., und G. Geyer: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Paneth-schen Zellen im Jejunum der Maus mit besonderer Berücksichtigung ihrer Granula. Anat. Anz. **117** (1965) 138–153.

Lorenzsonn, V., and J. S. Trier: The fine structure of human rectal mucosa. The epithelial lining of the base of the crypt. Gastroenterology **55** (1968) 88–101.

Manasek, F. J.: Embryonic development of the heart. J. Morphol. **125** (1968) 329–365.

Millikin, P. D.: Eosinophilic argentaffin cells in the human appendix. Arch. Pathol. Lab. Med. **98** (1974) 393–395.

Moxey, P. C., and J. S. Trier: Specialized cell types in the human fetal small intestine. Anat. Rec. **191** (1978) 269–286.

Munger, B. L.: A light and electron microscopic study of cellular differentiation in the pancreatic islets of the mouse. Amer. J. Anat. **103** (1958) 275–311.

Nabeyama, A.: Presence of cells combiring features of two different cell types in the epithelium of the mouse colon. Proc. Can. Fed. Biol. Soc. **15** (1972) 644.

Ono, K.: Ultrastructure of the surface principal cells of the large intestine in postnatal developing rats. Anat. Embryol., Berlin **149** (1976) 155–171.

Otto, H. F.: Zur funktionellen Bedeutung der intestinalen Paneth-Zellen. Dtsch. Med. Wschr. **98** (1973) 220–226.

Patzelt, V.: Die feinere Ausbildung des menschlichen Darmes von der 5. Woche bis zur Geburt. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **27** (1931) 269–518.

Pearse, A. G. E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J. Histochem. Cytochem. **17** (1969) 303–313.

Pearse, A. G. E., I. Coulling, B. Weavers, and S. Friesen: The endocrine polypeptide cells of human stomach, duodenum and jejunum. Gut **11** (1970) 649–658.

Penttilae, A.: Embryological aspects of the relationship of 5-hydroxytryptamine to enterochromaffin cells. Ann. Med. Exp. Fenn. **46** (1968 a) 457–465.

Penttilae, A.: Enterochromaffin cells in the chicken duodenum during prenatal development. Z. Zellforsch. **91** (1968 b) 380–390.

Penttilae, A., and M. Lempinen: Enterochromaffin cells and 5-hydroxytryptamine in the human intestinal tract. Gastroenterology **54** (1968) 375–381.

Pernkopf, E.: Die Entwicklung der Form des Magen-Darm-Kanales beim Menschen. 2. Teil. 3. Abschnitt. Die weitere Ausbildung des Enddarmes, insbesondere des Blinddarmes und der Kolonteile. Z. Ges. Anat. **85** (1927) 1–130.

Pick, J., C. De Lemos, and A. Ciannella: Fine structure of nerve terminals in the human gut. Anat. Rec. **159** (1967) 131–146.

Pittman, F. E., and J. C. Pittman: An electron microscopic study of the epithelium of normal human sigmoid colonic mucosa. Gut **7** (1966) 644–661.

Rash, J. E., and J. J. Biesele: Cardiac cilia. J. Cell Biol. **39** (1968) 177 a.

Rash, J. E., J. W. Shay, and J. J. Biesele: Cilia in cardiac differentiation. J. Ultrastruct. Res. **29** (1969) 470–484.

Rifaat, M. K., O. A. Iseri, and L. S. Gottlieb: An ultrastructural study of the "extraneous coat" of human colonic mucosa. Gastroenterology **48** (1965) 593–601.

Sasse, D.: Glykogen in der Ontogenese des Verdauungstrakts. Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte **40** (1968) 7–69.

Schaller, G.: Die Lumenseite des menschlichen Oesophagus während der Ontogenese. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **92** (1978) 675–699.

Scherft, J. P., and W. T. Deams: Single cilia in chondrocytes. J. Ultrastruct. Res. **19** (1967) 546–555.

Schofield, G. C.: The argentaffin and mucous cells of the human intestine. Acta Anat., Basel **18** (1953) 256–272.

Schofield, G. C., and D. G. Silva: The fine structure of enterochromaffin cells in the mouse colon. J. Anat. **103** (1968) 1–13.

Singh, I.: The prenatal development of enterochromaffin cells in the human gastro-intestinal tract. J. Anat. **97** (1963) 377–387.

Silva, D. G.: The fine structure of multivesicular cells with large microvilli in the epithelium of the mouse colon. J. Ultrastruct. Res. **16** (1966) 693–705.

Silva, D. G., K. E. Farrell, and G. C. Smith: Ultrastructural and histochemical studies on the innervation of the mucous membrane of the mouse colon. Anat. Rec. **162** (1968) 157–176.

Sorokin, S.: Centrioles and the formation of rudimentary cilia by fibroblasts and smooth muscle cells. J. Cell Biol. **15** (1962) 363–377.

Sorokin, S. P.: Reconstructions of centriole formation and ciliogenesis in mammalian lungs. J. Cell Sci. **3** (1968) 207–230.

Spicer, S. S., M. W. Staley, M. G. Wetzel, and B. K. Wetzel: Acid mucosubstances and basic protein in mouse Paneth cells. J. Histochem. Cytochem. **15** (1967) 225–242.

Starck, D.: Embryologie. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1975.

Sundberg, C.: Das Glykogen in menschlichen Embryonen von 15, 27 und 40 mm. Z. Anat. Enwickl.Gesch. **73** (1924) 168–246.

Varkonyi, T., G. Gergely, and V. Varro: The ultrastructure of the small intestinal mucosa in the developing human fetus. Scand. J. Gastroenterol. **9** (1974) 495–500.

Waterman, R. E., L. M. Ross, and S. M. Meller: Alterations in the epithelial surface of A/Jax mouse palatal shelves prior to and during palatal fusion: a scanning electron microscopic study. Anat. Rec. **176** (1973) 361–376.

Waterman, R. E., and S. M. Meller: A scanning electron microscope study of secondary palate formation in the human. Anat. Rec. **175** (1973 a) 464–465.

Waterman, R. E., and S. M. Meller: Nasal pit formation in the hamster: a transmission and scanning electron microscopic study. Dev. Biol. **34** (1973 b) 255–266.

Waterman, R. E.: SEM studies of early facial development in rodents and man. Scanning Electron Microscopy 1974/III IITRI, Chicago, 533–540.

Wetzstein, R., und W. Doerfler: Elektronenmikroskopie enterochromaffiner Zellen. Anat. Anz. **111** (1963) 113–120.

Wetzstein, R., W. Doerfler und A. Schwink: Die Feinstruktur der enterochromaffinen Zellen und ihrer spezifischen Granula. Protoplasma **55** (1962) 303–312.

Anschrift des Verfassers:
Christiane Neubart, Labor für Elektronenstrahl- und Ultrastrukturforschung, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin, Spandauer Damm 130, D-1000 Berlin 19 (West)

Lebenslauf

Name:	Christiane Esther Neubart, geb. Leuchte
Geburtsdatum:	18.03.1955
Geburtsort:	Ludwigsfelde
Anschrift:	Berlin 20, Hauskavelweg 11 a
Vater:	Guido Leuchte, kaufmännischer Angest.
Mutter:	Ingeborg Leuchte, geb. Alt, med. techn. Ass.
Ehemann:	Rainer Neubart, Arzt
Schulbesuch:	4 Jahre Grundschule
	2 Jahre Lateinvorklasse
	6 Jahre Rheingau-Gymnasium (11. Klasse übersprungen)
Abitur:	19.01.1973
Medizinstudium:	vom Sommersemester 1973 bis zum SS 1980 an der FU-Berlin
Approbation:	11.07.1980
	Seit dem 01.11.1980 Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des Lazarus-Krankenhauses.